

**Rationales Vorgehen nach Zeckenstich:  
Diagnostischer Wert der Borrelien-PCR aus Zeckenmaterial.  
Eine Entscheidungsbaumanalyse**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Mara Maria Goller

Geboren am 19.09.1993 in Münchberg

#### Gutachter

1. Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister, Jena
2. Prof. Dr. med. Mathias Pletz, Jena
3. PD. Dr. med. habil. Anke Hildebrandt, Senden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.03.2017

Examen: 18./19.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>4</b>
3.1	Lyme-Borreliose.....	4
3.1.1	Geschichte .....	4
3.1.2	Epidemiologie .....	5
3.1.3	Mikrobiologische Grundlagen.....	6
3.1.4	Pathogenese .....	7
3.1.5	Klinische Manifestation.....	8
3.2	Diagnostische Maßnahmen bei Lyme-Borreliose .....	12
3.2.1	Klinische Beobachtung.....	12
3.2.2	Polymerasekettenreaktion.....	13
3.2.3	Serologie.....	16
3.2.4	Liquordiagnostik bei Neuroborreliose.....	19
3.2.5	Weitere diagnostische Maßnahmen.....	20
3.3	Therapie der Lyme- Borreliose .....	22
3.3.1	Stadium I .....	23
3.3.2	Stadium II.....	23
3.3.3	Stadium III.....	23
3.4	Präventionsmaßnahmen.....	24
3.4.1	Allgemeine Maßnahmen .....	24
3.4.2	Prophylaktische Antibiotikagabe nach Zeckenstich.....	24
3.4.3	Impfung .....	25
<b>4</b>	<b>Fragestellung und Ziele der Arbeit.....</b>	<b>26</b>

<b>5</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>27</b>
5.1	Entscheidungen unter Unsicherheit und Risiken im Zusammenhang mit dem Entscheidungsprozess.....	27
5.2	Entscheidungsanalyse.....	28
5.2.1	Anwendung des Entscheidungsbaumverfahrens .....	29
5.3	Systematische Literaturrecherche.....	32
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
6.1	Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens .....	34
6.1.1	Klinische Beobachtung.....	34
6.1.2	Antibiotika-Prophylaxe .....	36
6.1.3	Zecken-PCR .....	37
6.2	Sensitivitätsanalyse .....	39
6.2.1	Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens unter hoher Borreliose-Prävalenz .....	39
6.2.2	Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens unter niedriger Borreliose-Prävalenz ..	43
6.3	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	49
6.3.1	Klinische Beobachtung.....	51
6.3.2	Antibiotika-Prophylaxe .....	51
6.3.3	Zecken-PCR .....	51
6.4	Auswertung der Entscheidungsbaummodelle mit absoluten Zahlen.....	52
6.4.1	Klinische Beobachtung.....	53
6.4.2	Antibiotika-Prophylaxe: Auswertung nach NNT (Number needed to treat)-Prinzip ....	54
6.4.3	Zecken-PCR: Auswertung nach NNT (Number needed to test)-Prinzip.....	56
<b>7</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>60</b>
7.1	Beurteilung des Entscheidungsbaumverfahrens.....	61
7.2	Bewertung der Ergebnisse.....	63
7.2.1	Epidemiologische Aspekte .....	63
7.2.2	Übertragungswahrscheinlichkeit nach Zeckenstich .....	64
7.2.3	Erythema migrans-Rate nach Zeckenstich .....	65
7.2.4	Bedeutung der Serologie .....	66
7.2.5	Nutzen der Antibiotika-Prophylaxe und Bewertung der NNT .....	67
7.2.6	Nutzen der Zecken-PCR und Bewertung der NNT .....	71

<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>76</b>
<b>9</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>84</b>
10.1	Abbildungsverzeichnis .....	84
10.2	Lebenslauf .....	85
10.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	86
10.4	Danksagung .....	87

## 1 Abkürzungsverzeichnis

AB:	Antibiotika
ACA:	Acrodermatitis chronica atrophicans
ARR:	Absolute Risikoreduktion
B:	Borrelia
ECM:	Erythema migrans
I:	Ixodes
Ig:	Immunglobulin
i.v.:	intravenös
LB:	Lyme-Borreliose
LTT:	Lymphozytentransformationstest
NNT:	Number needed to treat bzw. Number needed to test
Osp:	outer surface protein
PCR:	Polymerasekettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction)
p.o.:	per os
RKI:	Robert Koch Institut
U/d:	Einheiten pro Tag (engl.: units per day)

## 2 Zusammenfassung

Die Lyme-Borreliose ist eine durch *B. burgdorferi sensu lato* verursachte und durch Zecken übertragbare Erkrankung, die in weiten Teilen Europas, Asiens und den USA vorkommt. Seit der Entdeckung des Erregers im Jahr 1981 sind große Fortschritte in Strategien der klinischen Diagnostik zu verzeichnen und es wurden Leitlinien zur korrekten Therapie im Falle einer Lyme-Borreliose erarbeitet. Je nach Manifestation und Ausprägung der Infektion bestehen dennoch in manchen Fällen Unsicherheiten in der medizinisch am besten geeigneten Vorgehensweise nach einem Zeckenstich. Die Lyme-Borreliose präsentiert sich nicht in allen Fällen mit dem für die Erkrankung typischen Erythema migrans, sondern kann sich auch durch weniger eindeutige, klinisch vielfältige Symptome manifestieren. Teils besteht zur Diagnosestellung die Notwendigkeit eines diagnostischen Testverfahrens, wobei in Deutschland derzeit die Serologie zur Bestimmung borrelialer Antikörper das diagnostische Mittel der Wahl ist. Eine S3-Leitlinie zur Vorgehensweise nach einem Zeckenstich gibt es jedoch bislang nicht. Eine PCR-Untersuchung von entfernten Zecken wird zwar von einigen Labors angeboten, jedoch aktuell nicht empfohlen. Dies lässt weitere Unsicherheiten in der Vorgehensweise nach einem Zeckenstich entstehen. Auch zum diagnostischen Wert der Zecken-PCR existieren bislang kaum Einschätzungen. Der Nutzen der PCR-Analyse wird im Rahmen dieser Arbeit im Vergleich mit den anderen möglichen Strategien nach einem Zeckenstich dargestellt und bewertet. Im Entscheidungsbaummodell und mithilfe von Werten aus der aktuellen Literatur werden die Wahrscheinlichkeiten der möglichen eintretenden Ereignisse nach einem Zeckenstich bestimmt. Es werden drei mögliche Strategien betrachtet, die rein klinische Beobachtung, die prophylaktische Gabe von Antibiotika sowie die PCR-Untersuchung von entfernten Zecken. In der Sensitivitätsanalyse werden die Vorgehensweisen unter Annahme von unterschiedlich hohen Zeckeninfektionsraten (mittlere Zeckeninfektionsrate 20 %, in der Sensitivitätsanalyse 35 % und 5 %) betrachtet. Die verschiedenen Strategien im Entscheidungsbaumverfahren liefern folgende Wahrscheinlichkeiten für die jeweiligen Ereignisse nach Zeckenstich (die angegebenen Werte beziehen sich der Reihe nach auf eine Zeckeninfektionsrate von 20 %, 35 % und 5%): Eine Lyme-Borreliose tritt auf und kann unter rein klinischer Beobachtung richtig erkannt und therapiert werden (2,76 %, 5,5 % und 0,74 %) oder unerkannt und unbehandelt bleiben (0,16 %, 0,3 % und 0,04 %). Es kann auch keine Übertragung stattgefunden haben, sodass auch keine Therapie nötig ist (97,1 %, 94,2 % und 99,2 %). Werden prophylaktisch Antibiotika gegeben, kann eine Erkrankung verhindert werden, die sich ohne Antibiotika manifestiert

hätte (2,7 %, 5,44 % und 0,7 %), eine Erkrankung kann aber auch in sehr seltenen Fällen trotz Behandlung auftreten (0,22 %, 0,4 % und 0,09 %). Es wird davon ausgegangen, dass davon 50 % dennoch klinisch erkannt und erfolgreich therapiert werden. Eine Prophylaxe kann unnötigerweise stattfinden, wenn keine Infektion vorliegt (97,08 %, 94,16 % und 99,21 %). Unter Anwendung der Zecken-PCR kann eine Manifestation der Erkrankung richtig erkannt und behandelt werden (1,91 %, 4,43 % und 0,45 %) oder eine unnötige Therapie stattfinden, wenn das Ergebnis des Tests falsch-positiv ist (18 %, 30,7 % und 4,65 %). Bei falsch-negativem Ergebnis kann eine Ansteckung auch unentdeckt bleiben (0,06 %, 0,13 % und 0,02 %). Es kann auch keine Übertragung stattfinden, die dann auch keine Therapie nach sich zieht (80 %, 64,7 % und 94,9 %). Eine anschaulichere Darstellung des Nutzens der Strategien nach Zeckenstich ermöglicht die Auswertung mit absoluten Zahlen. Unter klinischer Beobachtung entwickeln im Basismodell bei 20 % Zeckeninfektionsrate bei 1000 stattgefundenen Zeckenstichen 971 Personen keine Symptome einer Lyme-Borreliose und benötigen keine Therapie. Unter hoher Zeckeninfektionsrate sind es 942 und unter niedriger 992 Personen ohne Krankheitszeichen. Zur Auswertung des Nutzens der Antibiotika-Prophylaxe wird das NNT („number needed to treat“)-Prinzip angewandt. Die NNT bei prophylaktischer Gabe von Antibiotika beträgt bei 20 % Zeckeninfektionsrate 2.500, in der Sensitivitätsanalyse bei 35 % bzw. 5 % ist die NNT 1.000 bzw. 20.000. Der Nutzen der Zecken-PCR kann ebenfalls mithilfe des NNT-Prinzips dargestellt werden. Dazu wird das Verfahren zum „number needed to test“-Prinzip modifiziert. Die NNT bei der Zecken-PCR unter mittlerer Zeckeninfektionsrate beträgt 1.176. Bei einer Zeckeninfektionsrate von 35% ist die NNT 588 und bei 5 % beträgt die NNT 4.000. In der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass das Entscheidungsbaummodell eine Vereinfachung darstellt und nicht alle Möglichkeiten betrachtet werden können sowie Schätzungen und Mittelwertbestimmungen, die angewandt wurden, wenn die Literatur keine plausiblen Werte lieferte, auch zu Unsicherheiten in der Genauigkeit der Ergebnisse führen. In der Auswertung der PCR-Ergebnisse ist entscheidend, dass ein positives Ergebnis nicht mit einer Infektion gleichgesetzt werden kann. Gleichzeitig lässt ein negatives PCR-Ergebnis eine Infektion nicht sicher ausschließen. Ein Vergleich der berechneten NNT-Werten mit Werten aus der Literatur ist nicht möglich, da bisher keine Untersuchungen zu der Methode existieren. Im Rahmen der Arbeit wird daher mithilfe der NNT-Werte eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt. Insgesamt zeigt sich die klinische Beobachtung in den Entscheidungsbaummodellen als am besten geeignete Strategie mit größtem Nutzen. Die hohen bestimmten NNT-Werte führen zu einer Ablehnung der Antibiotika-Prophylaxe sowie PCR-Untersuchung von entfernten Zecken.



## 3 Einleitung

### 3.1 Lyme-Borreliose

#### 3.1.1 Geschichte

Die Lyme-Borreliose wurde nach dem Ort „Lyme“ im US-amerikanischen Bundestaat Connecticut benannt, wo in den siebziger Jahren bei Kindern ein Zusammenhang zwischen Arthritiden und vorangegangenen Zeckenstichen bzw. Erythema migrans auffiel (Steere et al. 1977). Als Erythema migrans wird eine sich ausbreitende Rötung mit zentraler Aufhellung bezeichnet, die nach einem Zeckenstich auftreten kann, wenn eine Übertragung von Borrelien stattfand. Eine derartige Hauterscheinung im Zusammenhang mit Zeckenstichen wurde erstmalig 1909 von Arvid Afzelius in Schweden beschrieben (Sternbach und Dibble 1996). Neurologische Manifestationen wurden 1922 in Frankreich von Garin und Bujadoux beschrieben (Garin und Bujadoux 1993), 1941 in Deutschland von Bannwarth (Bannwarth 1941). Der tatsächliche Erreger wurde 1981 in New York von Willy Burgdorfer entdeckt und nach ihm benannt. Er schaffte es, die Spirochäten aus dem Darm befallener Zecken zu isolieren und mikroskopisch darzustellen (Abb. 1), sowie Antikörper im Serum betroffener Patienten nachzuweisen (Burgdorfer et al. 1982).



Abb. 1: Elektronenmikroskopische Darstellung der Spirochäten (SP), MV= Mikrovilli des Mitteldarms (Burgdorfer et al. 1982)

### 3.1.2 Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose kommt vor allem zwischen dem 40. und 60. Grad nördlicher Breite vor. Dies entspricht dem Vorkommen ihrer Vektoren, den Zecken der Gattung *Ixodes* (Kaiser et al. 2011). In Mitteleuropa ist die Lyme-Borreliose die häufigste durch Vektoren übertragene Infektionskrankheit (Frank et al. 2014). Neben Europa ist die Erkrankung auch in weiten Asiens und den USA endemisch.

In Deutschland geht man von einer jährlichen Inzidenzrate von 100-150 Fällen/100000 Einwohnern aus (Nau et al. 2009). Trotz endemischen Vorkommens der Borreliose verursachenden Erreger weist die Zeckendurchseuchungsrate mit *Borrelia*-Spezies deutliche gebietsabhängige Unterschiede auf (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Studien zeigten, dass vor allem Süddeutschland mit 111 bis 260 Fällen/100000 Einwohnern zu den Gebieten mit hoher Borrelioseprävalenz gehört (RKI 2012).

Das Risiko, eine Lyme-Borreliose zu entwickeln, ist vor allem von der Dichte der vorkommenden Zeckenpopulation, deren Infektionsrate sowie der Häufigkeit mit menschlichem Kontakt abhängig. Die Zeckenexposition spielt also eine entscheidende Rolle für das Risiko einer Borrelieninfektion (Huegli et al. 2011). Diesen Zusammenhang spiegeln auch Untersuchungen zur Antikörperprävalenz gegen Borrelien bei klinisch gesunden Probanden wieder. Laut RKI liegen die Seroprävalenzraten expositionsabhängig zwischen 8 und 25 % (RKI 2012). Eine serologische Untersuchung von Waldarbeitern mit hoher Zeckenexposition lieferte Werte bis zu 52% (Nentwich 2011). Untersuchungen zur Antikörperprävalenz bei Kindern und Jugendlichen zeigten zudem, dass mit zunehmendem Lebensalter die Anzahl positiver Serologiebefunde kontinuierlich ansteigt (RKI 2012).

Studien zur klinischen Manifestation der Lyme-Borreliose ergaben folgende Ergebnisse: Die weitaus häufigste Erscheinungsform einer Infektion ist das Erythema migrans mit etwa 89 % aller Fälle (Huppertz et al. 1999), etwa 5 % der Patienten entwickeln eine Arthritis, 3 % weisen frühe neurologische Manifestationen auf, bei 2 % wird ein Borrelien-Lymphozytom diagnostiziert, eine Acrodermatitis chronica atrophicans kommt mit 1 % eher selten vor, genauso kardiale Manifestationen mit weniger als 1 %. Späte neurologische Manifestationen traten im Rahmen der Untersuchungen nicht auf (Stanek et al. 2012).

### 3.1.3 Mikrobiologische Grundlagen

#### 3.1.3.1 Überträger der Lyme-Borreliose

Erreger der Lyme-Borreliose ist die Spirochäte *B. burgdorferi sensu lato*, ein etwa 10-30 µm langes und 0,2-0,25 µm breites, gram negatives, bewegliches Schraubenbakterium (Horstkotte und Behnken 2008). Darunter sind fünf Genospezies gesichert humanpathogen: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* und *B. bavariensis* (Herzer et al. 2014). In Nordamerika gilt *B. burgdorferi sensu stricto* als einzige Spezies, die eine Lyme-Borreliose verursacht, in Europa ist die Erregervielfalt größer (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Zu den am häufigsten in Zecken nachgewiesenen Erregern gehören laut einer Studie in Bayern *B. burgdorferi sensu stricto* (22,1 %), *B. afzelii* (26,1 %) und *B. garinii* (27,5 %) (Fingerle et al. 2005).

Die verschiedenen Spezies sind mit unterschiedlichen Manifestationen der Lyme-Borreliose assoziiert (Organotropismus). So ist bei den meisten Hautmanifestationen *B. afzelii* zu finden, bei neurologischen Symptomen dominiert dagegen *B. garinii* und bei Arthritis kommt vor allem *B. burgdorferi sensu stricto* vor (Stanek et al. 2012). In diesem Zusammenhang spielt die genetische Heterogenität der Erreger, zum Beispiel die unterschiedliche Expression verschiedener OspA-Typen, eine große Rolle. Dies beeinflusst nicht nur die Pathogenese bzw. den Organotropismus, sondern erschwert auch die Etablierung sensibler standardisierter diagnostischer Testverfahren und die Entwicklung von Impfstoffen gegen Lyme-Borreliose (Michel et al. 2004).

#### 3.1.3.2 Vektoren

Überträger der Borrelien sind verschiedene Spezies der Gattung *Ixodes* (Familie: *Ixodidae* = Schildzecken). In Mitteleuropa spielt vor allem *I. ricinus* („Holzbock“) (Abb. 2) eine wichtige Rolle, während in Osteuropa und Asien *I. persulcatus* bzw. in den USA *I. scapularis* und *I. pacificus* dominieren (Kaiser et al. 2011).

In Deutschland geht man von einer gebietsabhängigen Infektionsrate der Zecken von 5-35 % aus (Nau et al. 2009), zudem muss zwischen den verschiedenen Entwicklungsstadien differenziert werden: Nymphen weisen eine deutlich geringere Infektionsrate mit Borrelien auf als adulte Zecken (Fingerle et al. 2005). Eine Zeckenanalyse von entfernten Zecken ergab eine Dominanz von Nymphen (64 %), es folgen mit 33,3 % die adulten weiblichen Zecken.

Larven und adulte männliche Zecken waren nur zu einem sehr geringen Teil vertreten (1,6 % und 1,1 %) (Huegli et al. 2011).



Abb. 2: Entwicklungsstadien von *I. ricinus*: Larve, Nymphe, weibliche Adulte, männliche Adulte (von links nach rechts) (Stanek et al. 2012)

### 3.1.4 Pathogenese

Die Borrelien befinden sich bei infizierten Zecken im Bereich des Mitteldarms. Erst wenn es zum Saugakt kommt, vermehren sich die Spirochäten und es kommt zu phänotypischen Veränderungen. Ein wichtiger Mechanismus ist die Expression des Oberflächenproteins OspC, welches dafür sorgt, dass die Borrelien in die Speicheldrüsen der Zecken migrieren können. Dieser Prozess dauert eine gewisse Zeit und erklärt, warum das Übertragungsrisiko mit der Saugdauer der Zecke steigt. Während des Saugakts werden die Borrelien aus den Speicheldrüsen der Zecke in die Haut des Wirts übertragen. Von dort aus können sie sich nach einiger Zeit im Wirt ausbreiten und somit für die vielfältigen Manifestationen der Infektion verantwortlich gemacht werden. Wichtige Abwehrstrategien des Menschen im Falle einer Borrelienübertragung sind die Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunantwort, wie zum Beispiel Phagozytose durch Makrophagen oder antikörperabhängige Elimination der Erreger. Trotz funktionierender humoraler und zellulärer Immunantwort kann es durch verschiedene Virulenzfaktoren zur Persistenz der Borrelien kommen. (Stanek et al. 2012). Zum Beispiel spielt die Bindung der Bakterienproteine OspE bzw. Erp (OspE related protein) an den menschlichen Faktor H im Blut eine wichtige Rolle in der Regulation des Komplementsystems: Die Komplementreaktion wird inhibiert und es kommt zu einer verminderten Erregerelimination (Kaiser et al. 2011).

### 3.1.5 Klinische Manifestation

Die Lyme-Borreliose umfasst eine sehr vielfältige Symptomatik und kann in frühe und späte Krankheitsstadien sowie lokalisierte und generalisierte Manifestationen unterteilt werden (Nau et al. 2009). Für die klinische Klassifizierung ist vor allem die Einteilung in Früh- und Spätmanifestationen gebräuchlich (RKI 2007).

#### 3.1.5.1 Stadium I

Zum Stadium I gehören die frühen und lokalisierten Manifestationen der Lyme-Borreliose, die nach Tagen bis Wochen nach einem Zeckenstich zu erwarten sind (Nau et al. 2009). Die mit Abstand häufigste Ausprägung der Infektion ist das Erythema migrans (Abb. 3), welches in etwa 89 % bei einer Borrelieninfektion beobachtet wird (Huppertz et al. 1999). Klinisch äußert sich dieses als schmerzlose randbetont wandernde Rötung mit zentrifugaler Ausbreitung und zentraler Aufhellung. Es kann von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Konjunktivitis, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien und Lymphknotenschwellung begleitet sein (RKI 2007). Zu den Prädispositionsstellen des Erythems gehören die Poplitealregion, Leistenregion und besonders bei Kindern die Axillarregion. Zeichen einer frühen hämatogenen oder lymphogenen Dissemination ist die Ausbildung multipler Erythema migrantia. Bei ausbleibender Behandlung kann die Rötung bis zu Monate bestehen bleiben (Erythema chronicum migrans) (Herzer et al. 2014). Ein unbehandeltes Erythema migrans kann zudem zu späten Krankheitsmanifestationen der Lyme-Borreliose führen (Steere et al. 1987).



Abb. 3: Erythema migrans (Murray und Shapiro 2010)

### 3.1.5.2 Stadium II

Dem Stadium II werden generalisierte Manifestationen, die sich Wochen bis sechs Monate nach einem Zeckenstich ausbilden, zugeordnet (Nau et al. 2009). Dazu gehört die Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth (akute Neuroborreliose), welche vor allem bei Kindern auftritt und sich durch brennende radikuläre, bevorzugt nachts auftretende Schmerzen äußert (Kaiser et al. 2011). Typisch sind asymmetrische schlaffe Lähmungen (90 % der Fälle), welche mit der Zeckeneinstichstelle bzw. dem vorangegangenen Erythema migrans in Beziehung stehen, zusätzlich kommt es bei etwa 60 % zu sensiblen Ausfällen (RKI 2007). Ebenfalls 60 % mit akuter Neuroborreliose weisen Hirnnervenparesen auf. Am häufigsten ist dabei der Nervus facialis unilateral betroffen (Abb. 4), es werden jedoch Affektionen mit allen Hirnnerven außer dem Nervus olfactorius beschrieben (Kaiser et al. 2011). Seltener sind meningitische und enzephalitische Krankheitsbilder (RKI 2007).



Abb. 4: Neuroborreliose mit peripherer Fazialisparese (Nau et al. 2009)

Desweiteren werden in wenigen Fällen Manifestationen am Herzen beobachtet, welche sich durch Reizleitungsstörungen in Form von AV-Blockierungen wechselnden Grades äußern können. Von Perimyokarditiden, die mit ST- Strecken- und T- Wellenveränderungen im EKG einhergehen, wird ebenfalls berichtet. Seltener treten Vorhofflimmern, Vorhof- oder Kammertachykardien, intraventrikuläre Leitungsstörungen oder ventrikuläre Extrasystolen auf. Ob die Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie mit einer Borrelieninfektion in Beziehung steht, ist noch umstritten (Herzer et al. 2014).

Eine typische Hautmanifestation des Stadium II ist das Borrelienlymphozytom (Abb. 5), welches bei etwa 2 % beobachtet wird (Nau et al. 2009). Es handelt sich um solitäre, knotige,

blaurote Schwellungen mit prall- elastischer Konsistenz, welche vor allem an Ohrläppchen, Mamillen und der Skrotalhaut vorkommen und bevorzugt Kinder betreffen (Herzer et al. 2014).



Abb. 5: Borrelienlymphozytom (Stanek et al. 2012)

### **3.1.5.3 Stadium III**

Zum Stadium III gehören Manifestationen, die sich länger als sechs Monate bis Jahre nach dem Zeckenstich ausbilden und persistieren können (Nau et al. 2009). Typisch ist die Lyme-Arthritis (Abb. 6), welche sich als Mono- oder Oligoarthritits äußern kann und sich meist am Kniegelenk in Begleitung mit Gelenkergüssen oder ausgedehnten Poplitealzysten manifestiert. Sprung- und Ellenbogengelenk sind ebenfalls häufiger betroffen, sodass vor allem bei Befall großer peripherer Gelenke an eine Lyme-Arthritis gedacht werden muss. Typischerweise treten rezidivierende Episoden mit schmerzfreien Intervallen auf, chronische Verläufe sind bei etwa 10 % zu erwarten (Herzer et al. 2014).

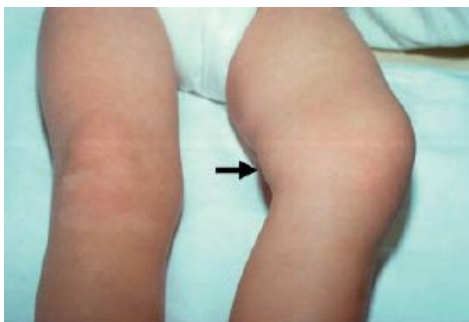


Abb. 6: Lyme-Arthritis des linken Kniegelenks (Nau et al. 2009)

Eine chronische Hautinfektion des Stadiums III ist die Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) (Abb. 7), die zur Atrophie der Haut mit livider Verfärbung führt. Die Haut wird an



betroffenen Stellen zigarettenpapierartig dünn und weist eine vermehrte Venenzeichnung auf. Prädispositionsstellen sind die Akren und Streckseiten der Extremitäten. Nicht selten kommt es zu Begleiterscheinungen wie Arthropathien und Polyneuropathien (RKI 2007).



Abb. 7: ACA der rechten Hand (Kaiser et al. 2011)

Sehr seltene Manifestationen des III. Stadiums sind zerebrale Vaskulitiden mit fokalneurologischen Defiziten und erhöhtem Infarktrisiko sowie chronisch-progrediente Meningoenzephalitiden, die sich vor allem durch spastische Tetra- oder Paraparesen mit ataktischem Gangbild und Blasenentleerungsstörungen äußern. Die genannten neurologischen Spätmanifestationen zählt man zu dem Bild der chronischen Neuroborreliose (Herzer et al. 2014).

#### **3.1.5.4 „Post-Lyme-Syndrom“**

Der Begriff „Post-Lyme-Syndrom“ wurde für den Beschwerdekomples bestehend aus Leistungsminderung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen oder chronischen Schmerzen nach durchgemachter und antibiotisch adäquat therapierter Lyme-Borreliose unter der Vorstellung einer Persistenz der Infektion oder einer Folgeerkrankung nach Erregerelimination definiert. Studien zeigten, dass eine erneute Antibiotikatherapie keine anderen Effekte zeigte als eine Placebogabe, zudem traten die genannten Symptome bei „Post-Lyme-Patienten“ nicht häufiger auf als bei Kontrollpersonen. Oftmals konnten keine Erreger mehr nachgewiesen werden, die Vorstellung einer chronischen Infektion durch Erregerpersistenz erscheint daher falsch (Nau et al. 2009). Vielmehr sollte bei vorliegendem Beschwerdebild eine ausführliche Differenzialdiagnostik im Hinblick auf depressive Störungen, Autoimmunerkrankungen,



chronische Infektionen anderer Ätiologie, internistische Erkrankungen oder Alkohol- bzw. Drogenabusus erfolgen (Horstkotte und Behnken 2008).

### **3.2 Diagnostische Maßnahmen bei Lyme-Borreliose**

Die Lyme-Borreliose ist in erster Linie eine klinische Diagnose und erfordert eine ausführliche Anamneseerhebung und klinische Untersuchung (Nau et al. 2009). Labortests sind jedoch aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Symptomatik bei allen Manifestationen der Lyme-Borreliose außer den Hauterscheinungen im frühen Stadium, wo eine rein klinische Diagnose ausreichend ist, indiziert. Zu den gängigen Verfahren gehören vor allem der serologische Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien im Serum und Liquor und die PCR zum Nachweis von spezifischen DNA-Sequenzen aus Körpermaterialien (Wilske und Fingerle 2005). Jedoch schränkt die mangelnde diagnostische Güte der etablierten Testverfahren eine sichere Diagnosestellung ein (Muller et al. 2012), es wird kontrovers über geeignete diagnostische Vorgehensweisen diskutiert (Kaiser et al. 2011). In Europa ist die Labordiagnostik der Lyme-Borreliose, bedingt durch die größere Erregervielfalt und Heterogenität mit mindestens sieben bekannten OspA-Serotypen, noch um einiges schwieriger als in den USA, wo *B. burgdorferi sensu stricto* die einzige pathogene Spezies ist. Dies spielt vor allem bei der Entwicklung geeigneter Primer und diagnostischer Antigene eine große Rolle, um sicher zu stellen, neben den verschiedenen *Borrelia*-Spezies auch die bekannten OspA-Subtypen zu identifizieren (Wilske und Fingerle 2005).

#### **3.2.1 Klinische Beobachtung**

Die Lyme-Borreliose manifestiert sich in den meisten Fällen als Erythema migrans. Tritt eine solche Hauterscheinung nach einem Zeckenstich auf, ist eine klinische Diagnosestellung mit anschließendem Therapiebeginn ohne Einbeziehung laboratorischer Testverfahren indiziert (Nentwich 2011). Eine kutane Manifestation der Lyme-Borreliose ist in der Regel klinisch relativ eindeutig zu erkennen. Die weitaus wichtigste Strategie nach einem Zeckenstich ist also die genaue Beobachtung der Stichstelle für etwa vier Wochen (Herzer et al. 2014). Vor allem bei Kindern kann im Frühstadium einer Infektion auch ein Borrelien-Lymphozytom im Bereich der Ohren, der Mamillen oder des Skrotum beobachtet werden (Hofmann 2012).

Dagegen ist eine rein klinische Diagnosestellung ohne Hauterscheinung aufgrund der unspezifischen Symptomatik der verschiedenen Manifestationen einer Lyme-Borreliose nicht

möglich. Bei Verdacht auf eine Infektion sollte daher eine Serologie nach borrelienspezifischen Antikörpern durchgeführt werden (Wilske 2002).

Zusammenfassend ist die klinische Beobachtung mit ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung und Differentialdiagnostik in allen Stadien einer möglichen Borrelieninfektion von größter Bedeutung. Eine typische Hautmanifestation reicht zur klinischen Diagnose aus, alle weiteren Manifestationen bedürfen zusätzlicher Labortestverfahren.

### **3.2.2 Polymerasekettenreaktion**

#### **3.2.2.1 Grundlagen**

Die PCR stellt neben der schwierigen und aufwendigen kulturellen Anzucht der Borrelien eine Möglichkeit des direkten Erregernachweises dar. Es wurden vielfältige Methoden der PCR zum Nachweis spezifischer DNA-Sequenzen entwickelt, jedoch macht die genetische Diversität des *B. burgdorferi sensu lato*-Komplexes die Aufstellung eines standardisierten Verfahrens schwierig (Yang et al. 2012). Um die verschiedenen *Borrelia*-Spezies und alle OspA-Typen zuverlässig nachweisen zu können, ist die Auswahl borrelienspezifischer Zielgene und entsprechender Primer wichtig. Dazu gehören chromosomal kodierte Gene wie rRNA-Gene, *flaB*, *recA* und *p66* oder Gene des Plasmids wie *OspA* (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Plasmidgene werden aufgrund ihres mengenmäßig größeren Vorkommens gerne eingesetzt, beschränken jedoch ihre Effektivität durch eine mutationsbedingte hohe Variabilität. Chromosomale Gene weisen eine deutlich höhere Kontinuität auf.

Zur Durchführung eines PCR-Zyklus wird neben des zu analysierenden DNA-Fragments, spezifischen Primern und Nukleotiden eine thermostabile *Taq* (*Thermus aquaticus*)-Polymerase benötigt. Diese muss eine Temperatur von 95 °C zur Denaturierung der DNA überstehen können. Es folgt das Primer-Annealing bei 45 °C und schließlich die DNA-Polymeration bei 72 °C (Michel et al. 2004). Die PCR-Produkte können schließlich nach Agarose-Gelelektrophorese und Ethidiumbromid-Färbung durch UV-Transillumination sichtbar gemacht werden (Yang et al. 2012).

#### **3.2.2.2 Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit**

Die Sensitivität der Methode kann durch niedrige Erregerzahlen im Untersuchungsmaterial und mögliche Beschädigung der bakteriellen DNA durch Transport und Aufbereitung

eingeschränkt sein. Zudem ist eine exakte Isolierung der DNA nötig, fremde DNA-Verunreinigungen und Bestandteile von Körpermaterialien können das Ergebnis der PCR negativ beeinflussen (Nau et al. 2009, Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Die Sensitivität der Methode hängt zudem vom gewählten Untersuchungsmaterial ab. Bei Gewebeproben können zuverlässigere Ergebnisse erreicht werden als bei einer PCR aus Körperflüssigkeiten. So weist die PCR aus Hautbiopsien bei Erythema migrans oder Acrodermatitis chronica atrophicans eine Sensitivität von 50-70 % auf. Im Vergleich dazu liegt die Sensitivität der PCR bei Untersuchung von Liquorproben nur bei 10-30 % (Wilske und Fingerle 2005). Noch geringere Sensitivität hat die Methode beim Nachweis von Borrelien-DNA aus Blutmaterialien (14 %), was auf eine fehlende Bakteriämie bzw. geringe Erregeranzahl im Blut oder vorhandene PCR-Inhibitoren zurückzuführen ist (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Zuverlässigere Ergebnisse sind bei multiplen Erythema migrantia bzw. früher hämatogener Erregerdissemination zu erwarten (Liveris et al. 2012). PCR-Diagnostik aus Urinproben weist durch starke Methodenabhängigkeit und Kreuzreaktivität eine zu geringe Sensitivität auf und kommt daher in der klinischen Diagnostik nicht zum Einsatz (Kaiser et al. 2011). Bei Lyme-Arthritis, wo für die PCR Synovia oder noch besser Synovialis verwendet werden, geht man von einer Sensitivität von 50-70 % aus (Wilske und Fingerle 2005).

### **3.2.2.3 Zecken-PCR**

Mit den gängigen PCR-Methoden zum Nachweis von borrelialen Sequenzen aus Zeckenmaterial können bereits ab fünf vorhandenen Spirochäten gute Sensitivitäten erzielt werden (Kahl et al. 1998b), ein standardisiertes Verfahren existiert jedoch bislang nicht. So kommen verschiedene Zielgene bei der PCR-Analyse zum Einsatz. Ein Nachweis von *flaB* hat sich mit 100 % Spezifität und 94 % Sensitivität als geeignete Zielsequenz etabliert (Wodecka et al. 2010, Jenkins et al. 2012). Eine noch bessere Sensitivität kann durch den gleichzeitigen Nachweis von *flaB* und *OspA* erreicht werden (Yang et al. 2012). Dennoch kann es im Rahmen der PCR-Analyse zu falsch-negativen Ergebnissen kommen. Studien zeigten, dass dies vor allem für blutgefüllte Zecken zutrifft, so dass von PCR-inhibierenden Substanzen im Blut ausgegangen wird (Schwartz et al. 1997). Weitere Einflussfaktoren sind lange Transportzeiten der entfernten Zecken sowie unsaubere DNA-Extraktion (Wilske und Fingerle 2005).

#### **3.2.2.4 Klinische Indikationen**

Der Einsatz direkter Erregernachweismethoden ist bislang auf spezielle Indikationen beschränkt. Die PCR gilt als mögliches diagnostisches Mittel zum Nachweis einer Borrelieninfektion bei vermuteter Lyme-Borreliose mit unspezifischer klinischer Symptomatik oder bei unklaren serologischen Befunden (Nau et al. 2009). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die PCR besonders in frühen Krankheitsstadien die Verlässlichkeit einer Diagnose steigern kann (Santino et al. 2008, Wilske und Fingerle 2005). Mithilfe der PCR ist eine Identifikation der verschiedenen *Borrelia*-Spezies möglich, daher können Analysen zu epidemiologischen Fragestellungen auf diese Weise durchgeführt werden. Die PCR ist außerdem die einzige gängige Methode zum Nachweis einer Koinfektion mit unterschiedlichen *Borrelia*-Stämmen oder anderen durch Zecken übertragbaren Erregern (Aguero-Rosenfeld et al. 2005).

In der klinischen Diagnostik kommt die PCR vor allem bei Lyme-Arthritis zum Einsatz, wo im Falle einer Infektion aus Gelenkpunktat Erreger nachgewiesen werden können (Wilske und Fingerle 2005).

Bei Neuroborreliose hat die PCR-Diagnostik durch niedrige Sensitivität aus Liquorproben eine geringere Bedeutung. Hier sollten an erster Stelle Liquordiagnostik unter Berücksichtigung von Zellzahl und Eiweißgehalt sowie intrathekaler Antikörperproduktion stehen. Lediglich in sehr frühen Krankheitsstadien, wo noch keine Antikörperproduktion stattfand oder bei immunsupprimierten oder antibiotisch behandelten Patienten, kann eine zusätzliche PCR-Diagnostik in Erwägung gezogen werden (Kaiser et al. 2011, Lebech et al. 2000, Wilske und Fingerle 2005).

Eine Untersuchung auf Borrelien-DNA aus Hautbiopsien bei Erythema migrans zeigt zwar gute Sensitivitäten, jedoch ist eine Hautbiopsie mit anschließender Untersuchung im Labor bei dieser Manifestation der Lyme-Borreliose nicht indiziert, eine rein klinische Diagnose genügt. Eine Biopsie aus dem verdächtigen Hautareal ist nur bei atypischem Erythem und unsicherer klinischer Diagnose gerechtfertigt (Kaiser et al. 2011).

Eine PCR-Untersuchung aus Blut oder Urin wird wegen mangelhafter Sensitivität grundsätzlich nicht empfohlen (Stanek et al. 2012).

### 3.2.3 Serologie

#### 3.2.3.1 Grundlagen

Eine serologische Untersuchung zum Nachweis borrelienspezifischer Antikörper dient zur Unterstützung einer nach Symptomen und gründlicher Anamneseerhebung gestellten Verdachtsdiagnose (Kaiser et al. 2011, Nau et al. 2009). Zum Nachweis spezifischer Antikörper wird die Anwendung einer Zweistufendiagnostik empfohlen, das heißt, es wird mit einem Suchtest zur Differenzierung von IgG- und IgM- Antikörpern begonnen. Meist wird hierzu ein empfindlicher enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA) oder Immunfluoreszenz eingesetzt. Ein positives oder nicht eindeutiges Ergebnis aus dem ersten Testverfahren wird im Anschluss durch einen Bestätigungstest überprüft (Stanek et al. 2012). Man verwendet hierzu einen Immunoblot mit hoher Spezifität (>95 %), der als Western oder Line Blot durchgeführt werden kann, um die Antikörperspezifitäten gegenüber den borrelientypischen Antigenen zu beurteilen. Spezifische Blot-Banden für IgM und IgG ermöglichen eine Differenzierung zwischen akuter Infektion und bereits durchgemachter Lyme-Borreliose (Wilske und Fingerle 2005).

Die Heterogenität der *Borrelia*-Spezies spielt für die Serodiagnostik eine wichtige Rolle, einige spezifische diagnostische Proteine weisen große Unterschiede in den Aminosäuresequenzen zwischen den verschiedenen Borrelienstämmen auf. Die Verwendung rekombinanter Antigene hat gegenüber dem Einsatz von Ganzzell-Lysat-Antigenen, wo zusätzlich monoklonale Antikörper zur Identifikation der diagnostischen Banden benötigt werden, einige Vorteile. Spezifische Antigene können selektioniert und homologe Antigene verschiedener Stämme kombiniert werden. Es können zudem trunkierte Antigene mit hoher Spezifität hergestellt werden (z. B. internes Flagellin-Fragment) und Antigene, die nur in vivo exprimiert werden, wie beispielsweise VlsE (Variable major protein like sequence Expressed) und DbpA (Decorin binding protein A), zum Einsatz kommen. Die Verwendung rekombinanter Blots ermöglicht eine bessere Standardisierung und Sensitivität des Verfahrens (Wilske und Fingerle 2005).

Zur Interpretation der Serologie ist das Ergebnis des Blots entscheidend. Ist dieser positiv, ist der Antikörperbefund als positiv zu bewerten, bei negativem Blot ist auch bei positivem ELISA das Gesamtergebnis als negativ anzunehmen. Bei frühen lokalisierten Manifestationen kann eine IgM- und/oder IgG- Antwort zu erkennen sein, bei Spätmanifestationen ist eine IgG-Antwort zu erwarten, ein isoliert positiver IgM-Befund ist in diesen Stadien meist als falsch positiv zu beurteilen (Krause und Fingerle 2009). Eine quantitative Analyse des

Immunoblots erlaubt es zudem, Aussagen bezüglich des Infektionsstadiums zu treffen: Bei Frühmanifestation ist die Immunantwort auf wenige Antigene beschränkt, während bei Spätmanifestationen ein viel breiteres Bandenspektrum zu erwarten ist (Herzer et al. 2014).

Von großer klinischer Bedeutung ist, dass ein positives Serologie-Ergebnis keinesfalls mit einer therapiebedürftigen Borrelieninfektion gleichgesetzt werden kann. Es kann nach einem Zeckenstich zu einer Serokonversion kommen, die asymptomatisch verläuft. In Deutschland wird von einer asymptomatischen Serokonversionsrate von 4-5,6 % nach einem Zeckenstich ausgegangen (Maiwald et al. 1998). Bei Untersuchungen in der Schweiz wurde eine Serokonversionsrate von 1,6 % (Huegli et al. 2011), in den Niederlanden eine Rate von 5,9 % (Hofhuis et al. 2013) und in Schweden von 6,3 % (Fryland et al. 2011) nach einem Stich durch eine infizierte Zecke festgestellt.

Erhöhte IgG- und IgM-Titer können auch noch jahrelang nach ausreichend behandelter Borrelioseinfektion bei gesunden Personen vorkommen und damit auch ohne stattgefundenen Zeckenstich nachgewiesen werden. Dies erklärt auch, dass eine Verlaufskontrolle der Antikörpertiter zur Bewertung des Therapieerfolges nicht indiziert ist (Kaiser et al. 2011). Die Bildung von Antikörpern gegen Borrelien bietet zudem auch bei persistierendem Antikörperbefund keinen Schutz vor einer erneuten Infektion mit dem Erreger (Malane et al. 1991). Angaben in der Literatur zu den Seroprävalenzraten von Borrelienantikörpern bei asymptomatischen Probanden liefern unterschiedliche Ergebnisse. Während in den USA von 4 % (Wormser et al. 2006) und in der Schweiz von 9 % (Huegli et al. 2011) ausgegangen wird, werden in Deutschland Werte zwischen 5 und 25 % beschrieben (Nau et al. 2009, RKI 2012). Je nach Zeckenexposition können die Werte auch noch deutlich darüber liegen. So wurde z. B. in einer Untersuchung von Waldarbeitern eine Seroprävalenzrate von 52 % festgestellt (Nentwich 2011).

Genauso wie eine positive Borrelien-Serologie eine akute Infektion nicht sicher bestätigt und auch nicht auf ein erhöhtes Risiko für eine Manifestation der Lyme-Borreliose schließen lässt (Hulshof et al. 1997, Fahrer et al. 1998), kann auch bei negativem Antikörperbefund eine behandlungsbedürftige Infektion nicht ausgeschlossen werden. Vor allem in den Frühstadien einer Lyme-Borreliose kann das Serologie-Ergebnis negative oder grenzwertig ausfallen. Bei entsprechender Symptomatik sollte hier eine Folgeuntersuchung mit der Fragestellung einer IgG-Serokonversion in Erwägung gezogen werden (Kaiser et al. 2011).

### **3.2.3.2 *Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit***

Neben der Möglichkeit einer asymptomatischen Serokonversion nach Zeckenstich, die zwar ein richtig positives Ergebnis liefert, jedoch keine Behandlungsindikation darstellt, können im Rahmen der Serologie auch falsch positive Ergebnisse auftreten. Dies kann zum Beispiel bei anderen Erkrankungen, wie beispielsweise Autoimmunerkrankungen, Syphilis, Epstein-Barr- oder Herpes- Virusinfektionen der Fall sein (RKI 2007). Um einen ausreichenden Informationsgehalt aus den Ergebnissen einer serologischen Untersuchung ziehen zu können, sollte diese diagnostische Maßnahme nur bei ausreichend großer Wahrscheinlichkeit von mindestens 20 % für eine stattgefundene Infektion angefordert werden, da andernfalls der positive Vorhersagewert der Methode zu gering ist (Krause und Fingerle 2009). Der positive prädiktive Wert ist umso größer, je spezifischer die Symptome des Patienten sind. Bei einer Borrelieninfektion, die länger als acht Wochen andauert, sind borrelienspezifische Antikörper in der Regel nachweisbar (Nau et al. 2009). Bei späten Manifestationen ist ein sehr guter negativer Vorhersagewert zu erwarten, insbesondere wenn nur unspezifische Symptome einer möglichen Ansteckung vorliegen (Krause und Fingerle 2009). Das heißt, bei einem negativen Befund kann die Verdachtsdiagnose einer Spätmanifestation der Lyme-Borreliose mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ausgeschlossen werden. Dieser Wert ist durch die hohe Sensitivität der Serologie bei späten Manifestationen der Lyme-Borreliose bedingt. So ist bei Spätmanifestationen wie der chronischen Neuroborreliose, Lyme-Arthritis oder Acrodermatitis chronica atrophicans mit Sensitivitäten von nahezu 100 % zu rechnen, während bei Frühmanifestationen wie der akuten Neuroborreliose von Werten zwischen 70 und 90 % ausgegangen werden kann. Noch weniger sensitiv ist die Serologie beim Erythema migrans (20-80 %, je nach Dauer der Infektion). Falsch negative Ergebnisse werden also bevorzugt bei Serologie-Untersuchungen in frühen Krankheitsstadien erzielt. Anders zeigt sich die Sensitivität bei multiplen Erythema migrantia (90- 100 %), welche eine frühe hämatogen disseminierte Form mit entsprechender Antikörperbildung darstellen (Kaiser et al. 2011).

### **3.2.3.3 *Klinische Indikationen***

Nicht für jede klinische Manifestation der Lyme-Borreliose ist zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose ein serologischer Test indiziert. Da im Anfangsstadium oft noch keine Antikörperproduktion nachweisbar ist und sich in früher Phase einer Infektion in den meisten Fällen ein Erythema migrans zeigt, kann hier auf serologische Methoden verzichtet werden und die Diagnose rein klinisch gestellt werden. Lediglich bei atypischem Erythema migrans

kann eine serologische Untersuchung mit Verlaufskontrolle zur Absicherung dienen. Zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Erkrankungen, wie beispielsweise Ringelröteln, sollte bei früher Dissemination mit dem klinischen Bild multipler Erythema migrans eine serologische Antikörperbestimmung erfolgen, wo sich zur Verdachtsbestätigung hohe IgM-Titer zeigen sollten.

Bei früher Neuroborreliose ist ein Nachweis von Antikörpern in Serum und Liquor mit weiterer Liquordiagnostik obligat. Auch bei sämtlichen Spätmanifestationen sollte eine serologische Untersuchung durchgeführt werden, wo IgG-Antikörper mit breitem Bandenspektrum im IgG-Blot auffallen sollten (Kaiser et al. 2011). Eine rein klinische Diagnosestellung reicht aufgrund der zu geringen Symptomspezifität und der vielfältigen in Frage kommenden Differentialdiagnostik bei Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose nicht aus. Durch die hohe Sensitivität der Antikörperbestimmung in späteren Stadien einer Infektion ist eine serologische Untersuchung sinnvoll.

#### **3.2.4 Liquordiagnostik bei Neuroborreliose**

Wie bei allen akuten Entzündungen des Nervensystems ist auch der Verdacht auf eine Neuroborreliose eine Indikation zur Liquordiagnostik. Neben typischen klinisch-neurologischen Symptomen einer akuten oder chronischen Neuroborreliose zeigt sich obligat eine Pleozytose, die von aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen dominiert wird, mit einer stark schwankenden mittleren Zellzahl von etwa 200/µl. Eine Erhöhung des Eiweißgehalts sowie des Albuminquotienten lassen auf eine Schrankenstörung schließen. Zusätzlich ist der Nachweis einer intrathekalen Synthese borrelienspezifischer Antikörper ein Hinweis auf eine Neuroborreliose, wo es im akuten Stadium vor allem zu IgM-Synthese (>80 % der Fälle) und weniger zu IgG-Synthese (>60 % der Fälle) kommt, bei chronischer Neuroborreliose steht die IgA- und IgG- Synthese im Vordergrund. Ein Nachweis oligoklonaler IgG-Banden ist bei >80 % der Neuroborreliose-Patienten möglich. Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion wird durch die Bestimmung des Liquor-Serum-Indexes gestellt, wo die borrelienspezifischen Antikörperkonzentrationen in Serum und Liquor und die jeweiligen Immunglobulinkonzentrationen in beiden Kompartimenten herangezogen werden. Eine 1,5 fache Erhöhung der Antikörperkonzentration im Liquor pro Einheit Immunglobulin wird als positives Ergebnis gewertet. Diese kann auch nach Ausheilung der akuten Erkrankung persistieren und ist daher ohne Nachweis einer vorhandenen Pleozytose nicht zur Diagnose einer manifesten therapiebedürftigen Infektion geeignet (Kaiser et al. 2011).



Bei sehr frühem Auftreten einer Neuroborreliose kann nicht sicher auf bereits stattgefundene Antikörperproduktion geschlossen werden, die borrelienspezifischen Antikörper können also sowohl im Serum als auch im Liquor noch fehlen. Bei unbehandelten Patienten beginnt eine intrathekale Synthese etwa in der zweiten Krankheitswoche, nach drei Wochen kann sie bei etwa 75 % nachgewiesen werden und nach sechs bis acht Wochen ist sie bei nahezu allen Betroffenen vorhanden (Herzer et al. 2014). Ein akuter Entzündungsprozess kann also oft nur durch klinische Diagnostik und Liquorpleozytose nachgewiesen werden (Nau et al. 2009). Bei akuter unbehandelter Neuroborreliose hat außerdem der Nachweis des Chemokins CXCL13 eine hohe Sensitivität und Spezifität und kann somit bei noch negativem Antikörperbefund oder atypischer Klinik in der Diagnostik hilfreich sein. Wird jedoch bei bestehenden neurologischen Symptomen über mehrere Monate ein negativer Antikörperbefund geliefert, kann eine Neuroborreliose ausgeschlossen werden (Herzer et al. 2014).

### **3.2.5 Weitere diagnostische Maßnahmen**

#### **3.2.5.1 Kultivierung von Borrelien**

Ein kultureller Nachweis von Borrelien aus Patientenmaterial gilt als diagnostisch beweisend für eine Übertragung der Spirochäten, wird jedoch nur von wenigen Speziallaboratorien angeboten (RKI 2007). Das liegt daran, dass die Bakterien in Körpermaterialien meist nur in sehr geringer Dichte vorliegen und zur Anzucht spezielle Medien (modifizierte Kelly-Medien) benötigt werden. Ein kultureller Nachweis ist zudem kostenintensiv und die Erreger erfordern sehr lange Inkubationszeiten von bis zu zwölf Wochen. (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Nach Beginn einer antibiotischen Therapie kann in der Regel durch kulturelle Anzucht kein positives Ergebnis mehr erzielt werden (Nadelman et al. 1993, Schwartz et al. 1992).

Am sensitivsten zeigt sich die Kultur aus Hautbiopsien bei Erythema migrans, wo für mindestens 40 % positive Ergebnisse erzielt werden können (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). In der Literatur werden maximale Erfolgsraten von bis zu 86 % (Berger et al. 1992) und 88 % (van Dam et al. 1993) beschrieben. Aus Körperflüssigkeiten sind die Erreger dagegen um einiges schwieriger nachweisbar. So werden bei kultureller Anzucht aus Blutmaterial in der Regel Sensitivitäten von weniger als 5 % erreicht (Benach et al. 1983, Wallach et al. 1993, Steere et al. 1983). Genauso ist eine Anzucht aus verschiedenen Gewebeproben, die bei Manifestationen der Lyme-Borreliose ohne Hauterscheinung durchzuführen wäre, schwierig und wenig sensitiv (Nadelman und Wormser 1998). Zum Beispiel kann eine kulturelle Anzucht aus Liquor bei Neuroborreliose kurz nach Auftreten erster klinischer Symptome

positive Ergebnisse liefern. Erfolge werden mit dieser Methode jedoch in weniger als 10 % der Fälle erreicht (Stanek und Strle 2003).

Als Mittel zur Routinediagnostik ist also das Verfahren der kulturellen Anzucht aufgrund der mangelnden Sensitivität bei Manifestationen ohne Erythema migrans, der hohen Anforderungen der Borrelien und dem damit verbundenem Aufwand, sowie der Kosten und der langen Inkubationszeit nicht geeignet (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Zur Anwendung kommt die Borrelien-Kultur eher bei epidemiologischen Fragestellungen im Forschungsbereich (RKI 2007).

### **3.2.5.2 *Lymphozytentransformationstest***

Der LTT soll die zelluläre, antigenspezifische Immunantwort auf Borrelien-Antigene messen. Die Antigene sind entweder rekombinant hergestellt oder stammen aus lysierten Erregern. Diese Bestandteile werden zusammen mit Lymphozyten aus dem Blut des Patienten inkubiert. Eine Proliferation der stimulierten Lymphozyten kann durch radioaktive Markierung gemessen und mit unstimulierten Lymphozyten verglichen werden. Als Hinweis für eine aktive Infektion kann eine Vermehrung von borrelienspezifischen Lymphozyten vor Blutabnahme angenommen werden (Siegmond-Schultze 2007). Die Sensitivität des LTT liegt zwischen 45 % (Dressler et al. 1991) und 89,4% (von Baehr et al. 2012). Werte zur Spezifität liegen zwischen 78 % (Huppertz et al. 1996) und 98,7 % (von Baehr et al. 2012). Durch immunologische Kreuzreaktivität kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen, ein positiver Befund ist also nicht beweisend für eine Lyme-Borreliose (Siegmond-Schultze 2007). Der LTT hat sich somit für die Routinediagnostik nicht etabliert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012, Herzer et al. 2014, Kaiser et al. 2011, Nentwich 2011, British Infection Association 2011).

### **3.2.5.3 *CD57+/CD3- Lymphozyten***

CD57 ist ein Markerprotein, welches von T-Zellsubpopulationen und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird, zum Ausschluss der T-Zellen dient in dem Testverfahren CD3- (Marques et al. 2009). Bei Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose wurde eine Erniedrigung der CD57+ NK-Zellen im Blut nachgewiesen, in einer Kontrollgruppe mit akuter Borrelieninfektion waren die Zellzahlen im Normbereich, auch nach Antibiotikagabe normalisierten sich die Werte. Eine verminderte CD57+ Zellpopulation wurde damit als

geeigneter Marker für chronische Borrelieninfektion und zur Verlaufskontrolle einer Therapie angenommen (Stricker und Winger 2001). Jedoch existieren nicht ausreichend Daten, um eine Bestimmung der CD57+ NK-Zellen als gängige diagnostische Methode oder zum Therapiemonitoring einzuführen (Siegmund-Schultze 2007) und die von Stricker et al. publizierten signifikanten Unterschiede in der CD57+ NK-Zellzahl zwischen chronischen Lyme-Borreliose-Patienten und Kontrollgruppen konnten durch weitere Studien auch widerlegt werden (Marques et al. 2009).

#### **3.2.5.4 Graustufen-Test (*Visual Contrast Sensitivity (VCS)-Test*)**

Der VCS-Test soll laut Hartmann und Müller-Marienburg bei chronisch Kranken mit unspezifischer Symptomatik wie Myalgien, Arthralgien, Leistungsschwäche, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden zur Differentialdiagnostik eingesetzt werden (Wilske und Fingerle 2005). Bei diesem Testverfahren wird die Retina auf Wahrnehmungsvermögen verschiedener Grautöne untersucht. Es basiert auf der Annahme der Produktion eines lipophilen Neurotoxins durch Borrelien, welches die Netzhautzellen schädige und somit das Erkennen von Grautönen beeinträchtige. Durch die Lipophilie gelange es schließlich in den enterohepatischen Kreislauf, wo es durch Einsatz von Cholestyramin ausgeschieden werden könne. Es existieren jedoch keine wissenschaftlich fundierten Belege für diesen Sachverhalt, weder das Protein noch sein entsprechendes Gen konnten bislang biochemisch bzw. molekularbiologisch nachgewiesen werden und eine Therapie mit Cholestyramin wird durch aktuelle Empfehlungen nicht vertreten (Siegmund-Schultze 2007, Kaiser et al. 2011)

### **3.3 Therapie der Lyme- Borreliose**

Die Lyme-Borreliose hat eine sehr gute Prognose, oft sind die Symptome selbstlimitierend, sodass es zu spontaner Ausheilung kommen kann. Die Gabe von Antibiotika kann den klinischen Verlauf einer bereits bestehenden Infektion verkürzen sowie das Auftreten weiterer Manifestationen verhindern (Herzer et al. 2014, Nau et al. 2009). Eine Antibiose sollte daher bei nachgewiesener Lyme-Borreliose baldmöglichst eingeleitet werden (Krause und Fingerle 2009).

Es existiert jedoch kein internationaler Konsens über Therapierichtlinien. In zahlreichen amerikanischen und europäischen Studien wurden Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim, Penicillin, Azithromycin und Cephalosporine der dritten Generation als wirksame

Medikamente nachgewiesen (Kaiser et al. 2011). Zu Resistenzentwicklungen der Borrelien gibt es derzeit keine Hinweise (Nau et al. 2009).

Reinfektionen nach durchgemachter Lyme-Borreliose sind möglich, da die in früher Krankheitsphase gebildeten Antikörper nicht ausreichend Schutz liefern oder häufig auch gegen Antigene mit hoher Variabilität gerichtet sind. Nach durchgemachter Spätmanifestation ist ein erneutes Auftreten der Lyme-Borreliose jedoch ungewöhnlich, da in solchen Fällen eine Antikörperantwort mit breitem Bandenspektrum vorliegt (Hu 2012).

Die im folgenden aufgelisteten Medikamente und Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene und Kinder >8 Jahre. Bedingt durch die Kontraindikation von Tetracyclinen bei Schwangeren und Kindern < 8 Jahre gilt Amoxicillin als Ersatz für Doxycyclin.

### **3.3.1 Stadium I**

Als Medikamente erster Wahl gelten bei Erythema migrans Doxycyclin 2x 100 mg p.o., Amoxicillin 3x 500 mg p.o. oder Cefuroxim 2x 500 mg p.o. für 14 Tage (Wormser et al. 2006). Azithromycin 2x 250 mg p.o. für 10 Tage kann bei Allergie oder anderen Kontraindikationen gegen Doxycyclin oder Amoxicillin eingesetzt werden (Herzer et al. 2014).

### **3.3.2 Stadium II**

Die akute Neuroborreliose wird mit Ceftriaxon 1x 2 g i.v., Cefotaxim 3x 2 g i.v., Penicillin G 18-24 U/d i.v. oder Doxycyclin 2-3x 100 mg p.o. für 14 Tage behandelt. Auch bei klinisch symptomatischer kardialer Beteiligung sollte eine stationäre Therapie mit Ceftriaxon 1x 2 g i.v. erfolgen. Eine temporäre Schrittmacherimplantation kann bei höhergradigem AV-Block nötig sein. Die Therapie des Borrelien-Lymphozytoms entspricht der Antibiose bei Erythema migrans (British Infection Association 2011, Wormser et al. 2006, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

### **3.3.3 Stadium III**

Bei Lyme-Arthritis werden Doxycyclin 2x 100 mg, Amoxicillin 3x 500 mg oder Cefuroxim 2x 500 mg für 28 Tage eingesetzt. Die gleichen Medikamenten werden auch bei ACA über einen Zeitraum von 21 Tagen angewandt. Die Behandlung der chronischen Neuroborreliose umfasst das gleiche Spektrum wie bei der akuten Verlaufsform, jedoch ist eine längere

Antibiotikagabe von bis zu 28 Tagen nötig (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012, Wormser et al. 2006).

### **3.4 Präventionsmaßnahmen**

#### **3.4.1 Allgemeine Maßnahmen**

Die beste Methode eine Borrelieninfektion zu verhindern ist die Vermeidung einer Exposition zu übertragenden Zecken (Wormser et al. 2006). Ist dies nicht möglich, ist es sinnvoll, einige wirksame Präventionsmaßnahmen zu beachten. Das Tragen geschlossener Schuhe und geeigneter Kleidung, die hell sein sollte, um Zecken darauf gut zu erkennen, sowie möglichst weite Teile der Haut bedecken sollte, ist simpel und effektiv. Ebenso kann die Anwendung verschiedener Zeckenrepellentien hilfreich sein. Zur Anwendung kommen dabei DEET (N,N-diethyl-3-methylbenzamid) für Haut und Kleidung sowie Permethrin ausschließlich für Kleidung (Krause und Fingerle 2009). Das Absuchen des Körpers nach Aufenthalt im Freien, wo erhöhtes Expositionsrisiko gegenüber Zecken besteht, sollte selbstverständlich sein und gegebenenfalls in den folgenden Tagen wiederholt werden. Im Falle eines stattgefundenen Zeckenstiches ist ein schnelles Entfernen mit geeignetem Werkzeug, wie beispielsweise einer Pinzette, mit anschließender Desinfektion der Stichstelle essentiell (ESCMID 2013). Laut Stanek et al. würden damit 96 % nach Entfernung einer Zecke ohne weitere Maßnahmen keine Lyme-Borreliose entwickeln, auch nicht in Hochrisikogebieten (Stanek et al. 2012). Ein Zerquetschen der Zecke sowie Manipulationen durch Öl oder Cremes sollte unbedingt vermieden werden, da dadurch eine Borrelienübertragung eher gefördert als verhindert wird (Nau et al. 2009). Wichtig ist auch, dass Ärzte geschult werden, frühe Manifestationen einer Lyme-Borreliose sicher klinisch zu diagnostizieren und entsprechend antibiotisch zu therapieren (Wilking und Stark 2014). Das Auftreten einer Rötung, die sich vergrößert, sowie Kopf- oder Gliederschmerzen bzw. Fieber nach stattgefundenem Zeckenkontakt sind Gründe für einen Arztbesuch (ESCMID 2013).

#### **3.4.2 Prophylaktische Antibiotikagabe nach Zeckenstich**

Eine routinemäßige Antibiotika-Prophylaxe nach aufgetretenem Zeckenstich wird derzeit unter Berücksichtigung einer hohen Rate an unnötigen Behandlungen sowie Kosten und unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente als Routinemaßnahme nicht vertreten. Aktuelle Empfehlungen des RKI weisen auf klinische Beobachtung nach einem Zeckenstich

mit Antibiotikagabe im Falle des Auftretens von klinischen Symptomen einer Lyme-Borreliose als am besten geeignete Methode hin (RKI 2007).

Es existieren jedoch auch Publikationen, die eine prophylaktische Antibiotika-Gabe nach Zeckenstich befürworten (Magid et al. 1992, Wormser et al. 2006, Nadelman et al. 2001). Als Antibiotikum der Wahl zur Prophylaxe wird einmalig Doxycyclin 200 mg für Erwachsene und für Kinder >8 Jahre eine Dosis von 4 mg/kg bis maximal 200 mg angewandt. Zur Prophylaxe mit Amoxicillin bei Kontraindikation gegen Doxycyclin existieren bislang nur wenige Daten bezüglich der Erfolgsaussichten einer Einmalgabe. Da eine Antibiose über 10 bis 14 Tage unter Berücksichtigung des geringen Manifestationsrisikos der Lyme-Borreliose und möglichen Nebenwirkungen des Medikaments nicht empfohlen werden kann, sollte von einer Prophylaxe mit Amoxicillin abgesehen werden und eine klinische Beobachtung nach Auftreten klinischer Symptome erfolgen (Wormser et al. 2006, Bratton et al. 2008).

### **3.4.3 Impfung**

Ein Impfstoff gegen Lyme-Borreliose steht derzeit nicht zur Verfügung (Herzer et al. 2014). Untersuchungen zeigten, dass die meisten Lyme-Borreliose-Patienten Antikörper gegen OspA aufweisen (Lantos 2013). So wurde 1998 in den USA ein erster Impfstoff (LYMERix) auf der Basis des Oberflächenproteins OspA von *B. burgdorferi sensu stricto* freigegeben (Poggensee et al. 2008). Dieser wurde jedoch bereits 2002 wieder vom Markt genommen. Die erwarteten Erfolge des Impfstoffes blieben aus, die Wirksamkeit des Impfschutzes gegen eine manifeste Erkrankung lag nur bei 76 %. Problematisch war vor allem die genetische Diversität der *Borrelia*-Spezies in Europa und Asien, sodass der Impfstoff dort weitaus weniger effektiv war als in Nordamerika, wo nur eine *Borrelia*-Spezies von Bedeutung ist. Dies zog die Entwicklung eines neuen multivalenten OspA-Impfstoffes nach sich, der eine größere Vielfalt an OspA-Serotypen abdecken soll. Dieser befindet sich derzeit jedoch noch nicht im klinischen Gebrauch (Lantos 2013). Bereits laufende Studien zu neuartigen Vakzinierungsstrategien, wie beispielsweise DNA-Impfstoffe, sollen weiterverfolgt werden (Poggensee et al. 2008).

## 4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Seit der Entdeckung des Erregers der Lyme-Borreliose ist ein stetiger Informationsgewinn bezüglich des Bakteriums, der Infektion mit klinischen Symptomen, Strategien des diagnostischen Vorgehens sowie Leitlinien im Hinblick auf Therapie im Falle einer Ansteckung zu verzeichnen (Nau et al. 2009). Dennoch wird bei kaum einer anderen Infektionskrankheit so kontrovers über geeignete diagnostische Maßnahmen und Therapieansätze diskutiert (Kaiser et al. 2011), eine allgemeingültige Leitlinie zum Vorgehen nach einem Zeckenstich existiert bislang nicht.

Das Ziel der Arbeit ist es, mögliche Vorgehensweisen nach einem Zeckenstich übersichtlich in Form eines Entscheidungsbaumes darzustellen und mithilfe von Werten aus der Literatur Aussagen bezüglich des Nutzens der verschiedenen Strategien zu treffen. Berücksichtigt werden die klinische Beobachtung nach einem Zeckenstich mit Behandlung bei Erkennung von Symptomen einer Borrelieninfektion, eine routinemäßige prophylaktische Gabe von Antibiotika nach jedem bemerkten Zeckenstich sowie die PCR-Untersuchung einer entfernten Zecke auf Vorhandensein von Borrelien-DNA. Es werden drei verschiedene Modelle aufgestellt, die einen Vergleich der Vorgehensweisen unter niedriger, mittlerer und hoher Borrelieninfektionsrate und damit Lyme-Borreliose-Rate ermöglichen sollen. Durch Werte aus der Literatur soll ein möglichst guter Vergleich des Nutzens der dargestellten Vorgehensweisen bei unterschiedlichen Zeckeninfektionsraten erfolgen und daraus die in Summe beste Alternative des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens identifiziert und eine Empfehlung zum rationalen Vorgehen nach einem Zeckenstich abgeleitet werden.

## **5 Methodik**

### **5.1 Entscheidungen unter Unsicherheit und Risiken im Zusammenhang mit dem Entscheidungsprozess**

Ein wichtiger Aspekt ist, dass Entscheidungen im medizinischen Kontext meist unter Unsicherheit getroffen werden müssen (Siebert 2003). Oftmals manifestieren sich Erkrankungen mit unklarer und nicht eindeutig spezifischer Symptomatik und zur Verfügung stehende diagnostische Maßnahmen bringen immer eine gewisse Anzahl an falschen Ergebnissen mit sich. Gerade bei Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose ist mit einer sehr vielfältigen und unspezifischen Symptomatik zu rechnen, eine rein klinische Diagnose kann bei unspezifischer Krankheitsmanifestation ohne Anwendung zusätzlicher Tests nicht sicher gestellt werden. Dabei ist die Auswahl eines geeigneten Testverfahrens zur Diagnosestellung essentiell, denn die diagnostische Wertigkeit der angewandten Methoden kann je nach Krankheitsstadium erheblich variieren.

In der Medizin soll für den Patienten, der sich mit einem bestimmten Symptomenkomplex vorstellt, die beste Strategie des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens getroffen werden. Oftmals muss dies zu einem Zeitpunkt geschehen, wo die genaue Art der Erkrankung, der weitere Verlauf der diagnostischen Maßnahmen sowie die Auswirkungen einer möglichen Therapie auf den Verlauf der Erkrankung noch nicht sicher vorhergesagt werden können (Siebert 2003).

Dies zeigt, dass jede Entscheidung im medizinischen Kontext ein gewisses Risiko mit sich bringt. Ein durchgeführtes Testverfahren kann bei falsch positivem Ergebnis eine unnötige Behandlung mit möglichen Nebenwirkungen für den Patienten nach sich ziehen. Genauso kann ein Testverfahren ein falsch negatives Ergebnis liefern, eine vorliegende therapiebedürftige Erkrankung kann also trotz Anwendung eines geeigneten diagnostischen Testverfahrens unentdeckt bleiben. Das kann dazu führen, dass keine Therapie veranlasst wird und die Erkrankung möglicherweise fortschreitet oder sich Folgeerkrankungen ausbilden, die für den Patienten mit deutlich schwerwiegenderer Symptomatik einhergehen und schwieriger therapierbar sein können.

Es muss also bei einer Fragestellung bezüglich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens im Falle einer möglichen Erkrankung die in Summe beste Strategie für den Patienten identifiziert werden. Im Entscheidungsprozess sollen Erwartungswerte zur diagnostischen Güte der Testverfahren, sowie Wahrscheinlichkeiten von Therapieerfolg und unerwünschten Therapiewirkungen bzw. Komplikationen, also Nutzen und Risiken,



berücksichtigt werden. Genauso spielen Langzeiterfolge anhand von Mortalitätsraten und Überlebenskurven eine Rolle. Gegebenenfalls können auch wirtschaftliche Faktoren, z.B. Kosten, in den Prozess einfließen. Dabei bleibt das Outcome des einzelnen Patienten jedoch immer noch unsicher, es kann jedoch die Strategie mit dem größten zu erwartenden Nutzen unter anderen möglichen Vorgehensweisen identifiziert werden (Siebert 2003).

## **5.2 Entscheidungsanalyse**

Den Prozess der Entscheidungsfindung unter Unsicherheit mit dem Ziel der Nutzenmaximierung bezeichnet man als Entscheidungsanalyse. Die Art des zu maximierenden Nutzens ist vorab zu bestimmen (Siebert 2003). Dabei hat die Entscheidungsanalyse lediglich eine den Entscheidungsprozess unterstützende, nicht determinierende, Funktion. Eine endgültige Entscheidung kann nur unter Berücksichtigung vieler Faktoren getroffen werden. Die Ergebnisse können dann als Grundlage für Entscheidungsfindung beim einzelnen Patienten herangezogen werden oder auch im Rahmen der Erstellung von Gesundheitsprogrammen zum Einsatz kommen (Dodel et al. 2010).

Die Struktur des Ablaufs der möglichen Strategien kann übersichtlich in Form von Ereignisbäumen dargestellt werden, welche Angaben zu den Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen Ereignisse sowie zu den jeweiligen Konsequenzen enthalten. Zur Analyse eignen sich Markov-Modelle bei komplexer Problematik und größerem zeitlichen Rahmen sowie das Entscheidungsbaumverfahren, welches vor allem bei weniger komplexer Fragestellung und kürzerem Zeithorizont zum Einsatz kommt.

## **5.2.1 Anwendung des Entscheidungsbaumverfahrens**

### **5.2.1.1 Prinzip**

Im Rahmen der Analyse der verschiedenen Vorgehensweisen nach Zeckenstich soll das Entscheidungsbaumverfahren angewandt werden, welches ein häufiges Verfahren zur Problemanalyse bei mehrstufigen Entscheidungsprozessen ist. Zusammenhänge und Verkettungen werden durch Verästelung des Baumes deutlich und Entscheidungen in zeitlicher und logischer Abfolge dargestellt. Komplexe Zusammenhänge können damit nachvollziehbar aufgezeigt werden. Es können Aussagen über Alternativen und Konsequenzen getroffen werden und letztendlich die in der Summe beste Möglichkeit ausgewählt werden. Voraussetzungen zur Erstellung eines solchen Modells sind die Möglichkeit zur Bestimmung von Eintrittswahrscheinlichkeiten und eine handhabbare Zahl an Optionen (Schawel und Billing 2012, Baier 2008).

Folgende Symbole dienen der Kennzeichnung in einem Entscheidungsbaum: Knoten bilden Zustände ab und Kanten mögliche eintretende Ereignisse (Bamberg et al. 2008). Durch mögliche unvorhersehbare Ereignisse wird die Unsicherheit des Entscheidungsproblems verdeutlicht (Dodel et al. 2010). Im Modell werden diese Ereignisse durch Kreise gekennzeichnet (Grünig und Kühn 2009). Entscheidungen werden anfangs getroffen, stehen links im Modell und werden im Entscheidungsbaum durch Quadrate dargestellt. Ergebnisse bzw. Nutzen des jeweiligen Entscheidungspfades stehen am Ende, also rechts im Schema. Die Bestimmung des Nutzens der verschiedenen Varianten kann durch Befragung von Experten, Literaturrecherche, eigene Studien und Erhebungen geschehen oder beruht auf begründeten Annahmen (Lauterbach et al. 2010).

Entscheidungssequenzen können unter Sicherheit oder, wie bei medizinischen Fragestellungen üblich, unter Risiko bzw. Ungewissheit ablaufen und haben je nachdem unterschiedliche Charakteristika. Bei erster Variante sind mögliche Entscheidungspfade festgelegt und kommen mit einer jeweiligen Wahrscheinlichkeit vor (vgl. Abb. 8). Unter Ungewissheit treten zwischen den Entscheidungsvarianten unbeeinflussbare Szenarien auf, die nicht vorhergesagt werden können (vgl. Abb. 9) (Grünig und Kühn 2009).

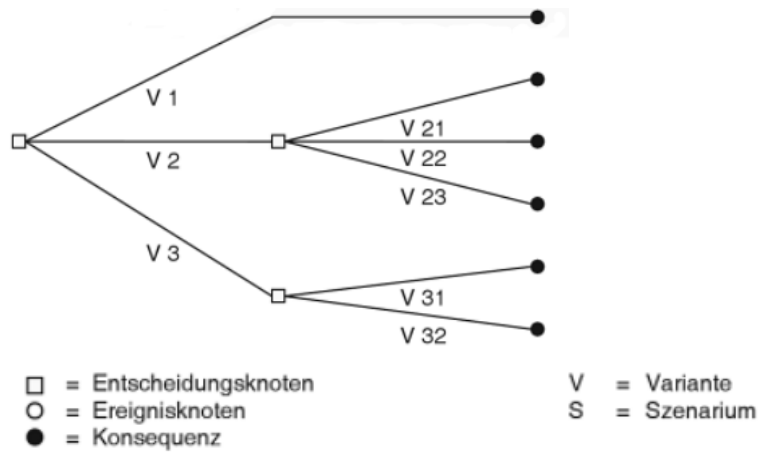


Abb. 8: Entscheidungsbaum unter Sicherheit (Grünig und Kühn 2009)

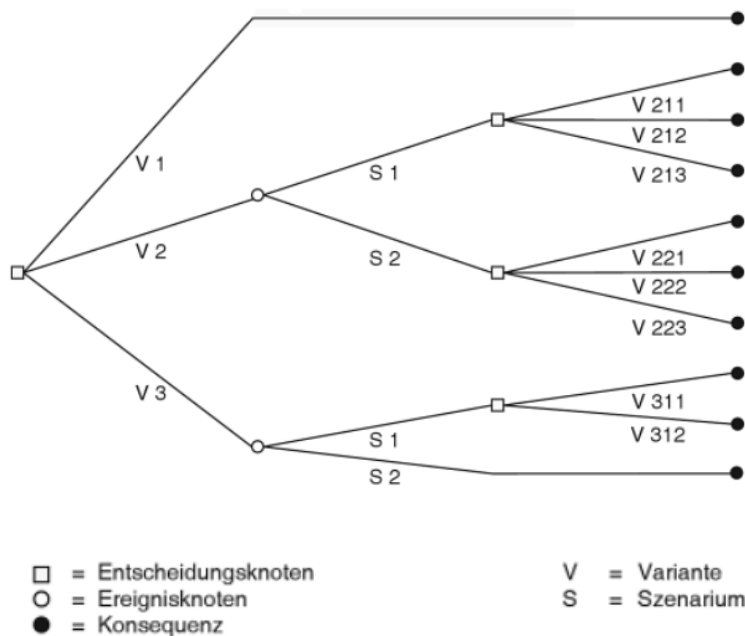


Abb. 9: Entscheidungsbaum unter Ungewissheit (Grünig und Kühn 2009)

Bei klinischen Fragestellungen dient der Entscheidungsbaum dazu, die für den Patienten beste Vorgehensweise zu identifizieren. Dabei müssen vor allem Nutzen und Risiken der verschiedenen Strategien berücksichtigt werden und miteinander verglichen werden. So soll der Entscheidungsbaum darstellen, wie sich der Einsatz diagnostischer Testverfahren auf Nutzen und Risiken für den Patienten auswirkt. Damit können Einschätzungen getroffen werden, ob und welche diagnostischen Maßnahmen oder Therapiestrategien sich im klinischen Gebrauch eignen (Fineberg 1980).

#### **5.2.1.2 Mögliche Vorgehensweisen nach Zeckenstich**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Strategien des Vorgehens nach einem Zeckenstich berücksichtigt. Diese umfassen die klinische Beobachtung und Therapie bei Auftreten von Symptomen, die prophylaktische Antibiotikagabe nach stattgefundenem Zeckenstich sowie die PCR-Untersuchung von entfernten Zecken mit anschließender antibiotischer Behandlung bei positivem PCR-Ergebnis oder bei negativem Ergebnis mit klinischer Symptomatik (vgl. Abb. 10).

Zu den derzeit empfohlenen Strategien nach einem Zeckenstich gehört vor allem die klinische Beobachtung der Einstichstelle und Behandlung bei Auftreten von Symptomen. Dieses laut RKI aktuell empfohlene Vorgehen ist auf die hohe Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Hauterscheinung zurückzuführen (Wilking und Stark 2014).

Auch eine prophylaktische Gabe von Antibiotika im Falle eines Stiches kann in Erwägung gezogen werden (Wormser et al. 2006, Magid et al. 1992, Nadelman et al. 2001), wird jedoch derzeit nicht routinemäßig und uneingeschränkt empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Ohne Nachweis einer tatsächlichen Infektion ist eine standardmäßige Antibiotikagabe unter Einbeziehung von Kosten, möglichen Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und eventuellem Therapieversagen und in Abhängigkeit des regionalen Infektionsrisikos zu betrachten (Maiwald et al. 1998, Magid et al. 1992). Zudem ist das Risiko für eine manifeste Erkrankung nach einem Zeckenstich eher gering (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Die PCR-Untersuchung von entfernten Zecken auf borrelienspezifische Sequenzen stellt in dem Modell die dritte Strategie des Vorgehens nach einem Zeckenstich dar. Bei positivem PCR-Ergebnis wird eine antibiotische Therapie begonnen. Das Entscheidungsmodell soll den Nutzen dieser Vorgehensweise im Vergleich zu den beiden anderen Strategien darstellen und schließlich eine Einschätzung der besten Vorgehensweise nach Zeckenstich ermöglichen.

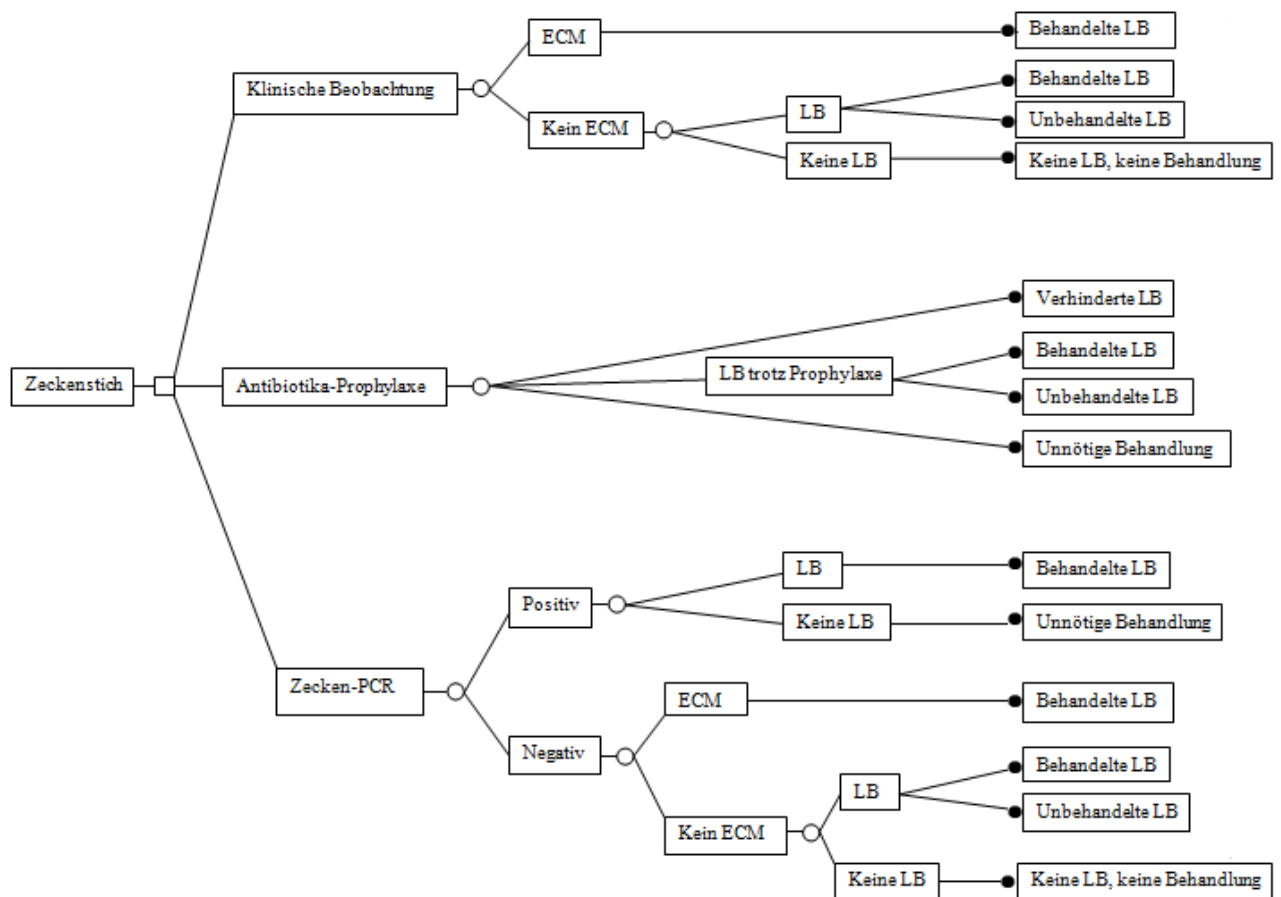


Abb. 10: Erstellter Entscheidungsbaum zur Vorgehensweise nach Zeckenstich

### 5.3 Systematische Literaturrecherche

Die im Entscheidungsbaum verwendeten Werte stammen aus Publikationen der aktuellen Literatur. Im Rahmen der Literaturrecherche wurde die Datenbank „PubMed“ verwendet, über die medizinisch-wissenschaftliche Artikel der National Library of Medicine verfügbar sind.

Zu Beginn der Recherche wurde durch Schlagwortsuche einfach und unkompliziert nach geeigneter Literatur zum Themengebiet gesucht. Dabei kann durch Eingabe eines oder mehrerer Schlüsselworte eine Vielzahl von Ergebnissen erzielt werden. Als Schlagworte wurden vor allem „lyme disease“, „tick“, „epidemiology“, „diagnosis“, „sensitivity“, „PCR borrelia“ und Kombinationen dieser Begriffe verwendet. Auch die Suche nach Autoren, Zeitschriften oder Artikeln aus bestimmten Jahren ist möglich.

Das Literaturverzeichnis eines Artikels liefert zudem wichtige Hinweise für weitere Publikationen, die bereits zitiert wurden und von Bedeutung für die eigene Arbeit sein können.

So wird durch das sogenannte „Schneeballprinzip“ eine Vielzahl von Daten aus verschiedenen Publikationen erzielt.

Eine Schwierigkeit im Rahmen der Literaturrecherche ist, dass Publikationen, die das gesuchte Schlagwort nicht im Titel oder der Zusammenfassung enthalten, oft nicht gefunden werden. Eine Möglichkeit bei PubMed ist die Anwendung sogenannter „MeSH“ (Medical Subject Headings)-Terms, die durch eine genaue Beschreibung des Inhaltes auch Zugriff auf Publikationen ermöglichen, die durch alleinige Schlagwortsuche nicht entdeckt worden wären.

Mithilfe dieser Recherchestrategien wurde eine Vielzahl an Literatur erzielt und daraus die verwendeten Werte zusammengetragen. Unter Berücksichtigung der Rahmenbedingungen in den jeweiligen Publikationen wurden Plausibilitätsbereiche bestimmt und daraus die für das jeweilige Entscheidungsbaummodell am geeignetsten erscheinenden Werte verwendet und für die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten herangezogen. Ließ sich aus der Literatur keine geeignete Angabe finden, wurden außerdem mithilfe gegebener Wahrscheinlichkeiten Schätzungen gemacht oder Mittelwerte bestimmt.

## 6 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Entscheidungsbaummodellen bei mittlerer, hoher und niedriger Zeckeninfektionsrate werden im Folgenden jeweils in tabellarischer Form dargestellt und beschrieben.

### 6.1 Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens

Im Basismodell der Entscheidungsbaumanalyse wurde ein Schema unter Annahme einer mittleren Borreliose-Prävalenz aufgestellt. Als Basiswerte wurden Wahrscheinlichkeiten verwendet, die als beste Schätzer oder Mittelwerte bestimmt wurden. Es wird von einer Zeckeninfektionsrate von 20 % (Mittelwert von 5-35 %) (Nau et al. 2009) und einer Erythema migrans-Rate von 2,6 % (Hofhuis et al. 2013) ausgegangen. In der Literatur finden sich Werte zur Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Erythema migrans zwischen 75 % (Sprong et al. 2013) und 95,4 % (Wilking und Stark 2014). Es wird im Folgenden angenommen, dass sich eine manifeste Erkrankung in 89 % der Fälle als Erythema migrans äußert (Huppertz et al. 1999).

#### 6.1.1 Klinische Beobachtung

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges
<b>ECM</b> 2,6 % (Hofhuis et al. 2013) Plausibilitätsbereich ECM nach Zeckenstich: 0,3 % (Maiwald et al. 1998, Nau et al. 2009, RKI 2012) – 5,2 % (Huegli et al. 2011)		<b>Behandelte LB</b> 2,6 % (Hofhuis et al. 2013)
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>Kein ECM</b> 97,4 % (100 % - 2,6 %)	<b>LB</b> 0,32 % (2,6 % LB mit ECM entspricht 89 %, 100 % entspricht 2,92 % LB, 11 % entspricht 0,32 % LB ohne ECM)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b> 0,16 %/0,16 % (50 % erkannt) $(0,974 * 0,0032 * 0,5)$ Sensitivitätsanalyse: - 0,03 %/0,28 % (10 % erkannt) $(0,974 * 0,0032 * 0,1)/(0,974 * 0,0032 * 0,9)$ - 0,28 %/0,03 % (90 % erkannt) $(0,974 * 0,0032 * 0,9)/(0,974 * 0,0032 * 0,1)$
	<b>Keine LB</b> 99,68 % (100 % - 0,32 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b> 97,1 % $(0,974 * 0,9968)$

Tab.1: klinische Beobachtung bei mittlerer Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 20 %

Bei der Strategie der klinischen Beobachtung bei mittlerer Borreliose-Prävalenz ergeben sich folgende Ergebnisse: Ein Erythema migrans tritt in 2,6 % der Fälle nach einem Zeckenstich auf (Hofhuis et al. 2013) und eine antibiotische Therapie wird eingeleitet. Es wird davon ausgegangen, dass alle Erythema migrans-Fälle erkannt und erfolgreich therapiert werden. Dies ergibt das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose in 2,6 % der Fälle.

Es tritt folglich bei 97,4 % nach einem Zeckenstich kein Erythema migrans auf. Bei einer Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Erythema migrans von 89 % (Huppertz et al. 1999) ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,32 % für eine manifeste Erkrankung ohne Hauterscheinung. Fraglich ist, wie viele Fälle ohne Erythema migrans dabei erkannt werden. Bei entsprechender Symptomatik mit Verdacht auf eine Ansteckung ist die Anwendung eines diagnostischen Testverfahrens indiziert. Im klinischen Alltag kommt vor allem die serologische Untersuchung nach borrelienspezifischen Antikörpern zum Einsatz. Es wird davon ausgegangen, dass je nach Symptomatik des Patienten das jeweils am besten geeignete Verfahren eingesetzt wird. Unter der Annahme, dass die Hälfte der Fälle ohne Hautmanifestation durch weiterführende Diagnostik richtig erkannt wird, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,16 % jeweils für die Möglichkeit einer behandelten und einer unbehandelten Lyme-Borreliose. Geht man von 90 % richtig positiven Ergebnissen und damit erkannten Infektionen aus, erhält man Wahrscheinlichkeiten für eine behandelte bzw. unbehandelte Lyme-Borreliose ohne Hautmanifestation von 0,28 % bzw. 0,03 %. Werden nur 10 % richtig diagnostiziert, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,03 % für eine behandelte bzw. 0,28 % für eine unbehandelte Lyme-Borreliose.

Tritt kein Erythema migrans auf (97,4 %), liegt in 99,68 % auch keine Lyme-Borreliose vor. Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 97,1 % dafür, dass ohne Auftreten eines Erythema migrans auch keine Ansteckung stattfand und keine therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.



### 6.1.2 Antibiotika-Prophylaxe

LB: 2,92 % (2,6 % LB mit ECM + 0,32 % LB ohne ECM)	
Erfolgsrate der AB-Prophylaxe: 91 % (Warshafsky et al. 2010)	
Plausibilitätsbereich der Erfolgsrate: 87 % (Nadelman et al. 2001) – 100 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993)	
1.Zweig	Ergebnisse des 1. Zweiges
	<b>Verhinderte LB</b> <b>2,7 %</b> (0,91 * 0,0292)
2.Zweig	Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>LB trotz Prophylaxe</b> 0,22 % (2,92 % - 2,7 %) Plausibilitätsbereich LB trotz Prophylaxe: 0 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993) – 0,4 % (Nadelman et al. 2001)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b> <b>0,11 %/0,11 %</b> (50 % erkannt) (0,5 * 0,0022)
3.Zweig	Ergebnisse des 3. Zweiges
	<b>Unnötige Behandlung</b> <b>97,08 %</b> (100 % - 2,7 % - 0,22 %)

Tab. 2: Antibiotika-Prophylaxe bei mittlerer Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 20 %

In der Literatur wird von einer Erfolgsrate der prophylaktischen Gabe von Antibiotika von 91 % ausgegangen (Warshafsky et al. 2010). Dies ergibt bei einer Wahrscheinlichkeit einer manifesten Lyme-Borreliose von 2,92 % eine Wahrscheinlichkeit von 2,7 % für eine durch Antibiotika-Prophylaxe verhinderte Erkrankung. Folglich kommt es trotz Antibiotika bei 0,22 % dennoch zur Manifestation einer Borrelieninfektion. Werden davon 50 % richtig erkannt, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,11 % für eine behandelte bzw. unbehandelte Lyme-Borreliose. Eine unnötige Einnahme von Antibiotika wird somit bei 97,08 % der Patienten durchgeführt.

### 6.1.3 Zecken-PCR

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges	
<b>PCR positiv</b> 18,8 % (0,94 * 0,2) Sensitivität der Zecken-PCR: 94 % (Jenkins et al. 2012)	<b>LB</b> 4 % (Fingerle et al. 2005)		<b>Behandelte LB</b> <b>0,75 %</b> (0,188 * 0,04)
	<b>Keine LB</b> 96 % (100 % - 4 %)		<b>Unnötige Behandlung</b> <b>18 %</b> (0,188 * 0,96)
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges	
<b>PCR negativ</b> 81,2 % (100 % - 18,8 %)	<b>ECM</b> 1,3 % LB bei negativer PCR: Maiwald et al. 1998: 0,6 % (Zeckeninfektionsrate 11,3 %) Hofhuis et al. 2013: 2 % (Zeckeninfektionsrate 29,3 %) →Mittelwert: 1,3 % bei Zeckeninfektionsrate 20,3 %		<b>Behandelte LB</b> <b>1,1 %</b> (0,812 * 0,013)
	<b>Kein ECM</b> 98,7 % (100 % - 1,3 %)	<b>LB</b> 0,16 % (1,3 % LB mit ECM entspricht 89 %, 0,16 % LB ohne ECM entspricht 11 %)	<b>Behandelte/Unbehandelte LB</b> <b>0,06 %/0,06 %</b> (50 % erkannt) (0,812 * 0,987 * 0,0016 * 0,5) Sensitivitätsanalyse: - 0,01 %/0,1 % (10 % erkannt) (0,812 * 0,987 * 0,0016 * 0,1)/ (0,812 * 0,987 * 0,0016 * 0,9) - 0,1 %/0,01 % (90 % erkannt) (0,812 * 0,987 * 0,0016 * 0,9)/ (0,812 * 0,987 * 0,0016 * 0,1)
		<b>Keine LB</b> 99,84 % (100 % - 0,16 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b> <b>80 %</b> (0,812 * 0,987 * 0,9984)

Tab. 3: Zecken-PCR bei mittlerer Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 20 %

Bei der Untersuchung von entfernten Zecken auf borreliale Sequenzen wird trotz fehlender Standardisierung von einer guten Sensitivität der Verfahren ausgegangen. In der Literatur wird die Sensitivität der Zecken-PCR mit 94 % beschrieben (Jenkins et al. 2012). Bei einer

angenommenen Zeckeninfektionsrate von 20 % wird somit in etwa 18,8 % der Fälle bei Untersuchung einer entfernten Zecke ein positives PCR-Ergebnis erzielt. Bei einem positiven Resultat wird eine Antibiotika-Therapie begonnen. Unter den PCR-positiven Ergebnissen weisen 4 % eine tatsächliche Manifestation der Lyme-Borreliose auf (Fingerle et al. 2005). Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 0,75 % für eine behandelte Erkrankung. Es liegt folglich bei 96 % keine Infektion vor. Für eine unnötige Behandlung, die nach positivem PCR-Ergebnis durchgeführt wird, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 18 %.

Ein negatives PCR-Ergebnis weisen folglich unter den angenommenen Bedingungen etwa 81,2 % auf. Es erfolgt erst dann eine antibiotische Therapie, wenn trotz negativer PCR klinische Symptome auftreten. Bei 1,3 % der Patienten wird trotz negativer Zecken-PCR das Auftreten eines Erythema migrans erwartet, eine antibiotische Behandlung wird daraufhin eingeleitet. Die Wahrscheinlichkeit einer behandelten Lyme-Borreliose mit negativer Zecken-PCR beträgt damit 1,1 %. Bei 98,7 % tritt nach negativem PCR-Ergebnis auch kein Erythema migrans auf. Dennoch kann in seltenen Fällen eine Lyme-Borreliose vorliegen, die sich nicht in Form einer Hautmanifestation äußert. Dies wird für 0,16 % der Patienten erwartet. Wird durch diagnostische Maßnahmen die Hälfte der Fälle richtig erkannt, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,06 % jeweils für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Werden 90 % richtig diagnostiziert, erhält man Wahrscheinlichkeiten von 0,1 % bzw. 0,01 % für eine behandelte bzw. unbehandelte Erkrankung. Bei nur 10 % richtig positiven Ergebnissen ergeben sich Wahrscheinlichkeiten von 0,01 % bzw. 0,1 % für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Infektion.

Im Falle einer negativen Zecken-PCR, wo gleichzeitig kein Erythema migrans (98,7 %) beobachtet wird, liegt zu 99,84 % auch keine Lyme-Borreliose vor. Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 80 % für das Ergebnis, dass eine negative PCR vorliegt, kein Erythema migrans auftritt und auch keine Lyme-Borreliose vorliegt und damit keine Therapie durchgeführt wird.

## 6.2 Sensitivitätsanalyse

### 6.2.1 Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens unter hoher Borreliose-Prävalenz

Es wurde eine Variante des Entscheidungsbaumes erstellt, der die Vorgehensweisen unter hoher Zeckeninfektionsrate und damit höherer Prävalenz der Lyme-Borreliose darstellen soll. Dabei wurde von einer Zeckeninfektionsrate von 35 % (Nau et al. 2009) und einer Erythema-migrans-Rate von 5,2 % (Huegli et al. 2011) ausgegangen. Eine manifeste Erkrankung äußert sich auch in diesem Schema in 89 % der Fälle als Erythema migrans (Huppertz et al. 1999).

#### 6.2.1.1 Klinische Beobachtung

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges
<b>ECM</b> 5,2 % (Huegli et al. 2011) Plausibilitätsbereich ECM nach Zeckenstich: 0,3 % (Maiwald et al. 1998, Nau et al. 2009, RKI 2012) – 5,2 % (Huegli et al. 2011)		<b>Behandelte LB</b>  <b>5,2 %</b> (Huegli et al. 2011)
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>Kein ECM</b> 94,8 % (100 % - 5,2 %)	<b>LB</b> 0,64 % (5,2 % LB mit ECM entspricht 89 %, 100 % entspricht 5,84 %, 11 % entspricht 0,64 % LB ohne ECM)	<b>Behandelte/Unbehandelte LB</b>  <b>0,3 %/0,3 %</b> (50 % erkannt) (0,948 * 0,0064 * 0,5)  Sensitivitätsanalyse: - 0,06 %/0,55 % (10 % erkannt) (0,948 * 0,0064 * 0,1)/ (0,948 * 0,0064 * 0,9) - 0,55 %/0,06 % (90 % erkannt) (0,948 * 0,0064 * 0,9)/ (0,948 * 0,0064 * 0,1)
	<b>Keine LB</b> 99,36 % (100 % - 0,64 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b>  <b>94,2 %</b> (0,948 * 0,9936)

Tab.4: klinische Beobachtung bei hoher Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 35 %

Unter Annahme einer hohen Zeckeninfektionsrate entwickeln nach einem stattgefundenen Zeckenstich etwa 5,2 % der Patienten ein Erythema migrans (Huegli et al. 2011). Es wird davon ausgegangen, dass alle Fälle erkannt werden und nach Einleitung einer antibiotischen Therapie auch für 5,2 % der Fälle das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose zutrifft.

Die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Zeckenstich kein Erythema migrans auftritt, beträgt folglich 94,8 %. Eine Lyme-Borreliose, die sich ohne Hautmanifestation äußert, trifft für 0,64 % der Fälle zu. Unter der Annahme, dass unter Anwendung eines diagnostischen Testverfahrens 50 % der Patienten richtig diagnostiziert und behandelt werden, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von je 0,3 % für das Resultat einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Wenn davon ausgegangen wird, dass durch den diagnostischen Test 90 % der Fälle richtig erkannt und therapiert werden, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,55 % für eine behandelte bzw. von 0,06 % für eine unbehandelte Lyme-Borreliose. Werden nur 10 % der Fälle richtig diagnostiziert, folgt eine Wahrscheinlichkeit von 0,06 % bzw. 0,55 % für eine behandelte bzw. unbehandelte Infektion.

Tritt nach einem Zeckenstich kein Erythema migrans auf, liegt auch zu 99,36 % keine Erkrankung vor. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ohne Erythema migrans auch keine Lyme-Borreliose vorliegt, was auch keine therapeutischen Maßnahmen mit sich bringt, beträgt damit 94,2 %.

### 6.2.1.2 Antibiotika-Prophylaxe

LB: 5,84 % (5,2 % LB mit ECM + 0,64 % LB ohne ECM)	
Erfolgsrate der AB-Prophylaxe: 93,2 % ((5,84% - 0,4 %) : 5,84%) (siehe Kommentar unten)	
Plausibilitätsbereich der Erfolgsrate: 87 % (Nadelman et al. 2001) – 100 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993)	
1.Zweig	Ergebnisse des 1. Zweiges
	<b>Verhinderte LB</b> <b>5,44 %</b> (5,84 % - 0,4 %) (siehe Kommentar unten)
2.Zweig	Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>LB trotz Prophylaxe</b> 0,4 % (Nadelman et al. 2001) Kommentar: Bei einer angenommenen AB-Erfolgsrate von 91 % (Warshafsky et al. 2010) ergäbe sich ein Wert von 5,3 % für eine verhinderte LB ( $0,91 * 0,0584$ ) und damit ein Wert von 0,54 % für eine LB trotz Prophylaxe (5,84 % - 5,3 %). Dieser Wert liegt jedoch außerhalb des Plausibilitätsbereichs. Daher wird unter hoher Borreliose-Prävalenz der Maximalwert aus dem Plausibilitätsbereich für LB trotz Prophylaxe angenommen (0,4 %). Daraus lassen sich dann die Werte für die Erfolgsrate der AB-Prophylaxe (93,2 %) und für die Wahrscheinlichkeit einer verhinderten LB (5,44 %) bestimmen. Plausibilitätsbereich LB trotz Prophylaxe: 0 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993) – 0,4 % (Nadelman et al. 2001)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b> <b>0,2 %/0,2 %</b> (50 % erkannt) (0,5 * 0,004)
3.Zweig	Ergebnisse des 3. Zweiges
	<b>Unnötige Behandlung</b> <b>94,16 %</b> (100 % - 5,44 % - 0,4 %)

Tab. 5: Antibiotika-Prophylaxe bei hoher Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 35 %

Eine manifeste Lyme-Borreliose wird in 5,84 % der Fälle erwartet. Die Wahrscheinlichkeit für eine verhinderte Erkrankung beträgt 5,44 %, wenn davon ausgegangen wird, dass die Erfolgsrate der Antibiotika-Prophylaxe 93,2 % beträgt. Trotz Antibiotika kommt es bei 0,4 %

dennoch zur Manifestation einer Borrelioseninfektion (Nadelman et al. 2001). Werden davon 50 % der Patienten richtig diagnostiziert, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,2 % jeweils für das Resultat einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Eine unnötige Einnahme von Antibiotika ergibt sich für 94,16 %.

### 6.2.1.3 Zecken-PCR

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges
<b>PCR positiv</b> 32,9 % (0,94 * 0,35)	<b>LB</b> 6,6 % (Huegli et al. 2011)	<b>Behandelte LB</b> <b>2,2 %</b> (0,329 * 0,066)
	<b>Keine LB</b> 93,4 % (100 % - 6,6 %)	<b>Unnötige Behandlung</b> <b>30,7 %</b> (0,329 * 0,934)
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>PCR negativ</b> 67,1 % (100 % - 32,9 %)	<b>ECM</b> 3,2 % (Huegli et al. 2011)	<b>Behandelte LB</b> <b>2,1 %</b> (0,671 * 0,032)
	<b>Kein ECM</b> 96,8 % (100 % - 3,2 %)	<b>Behandelte/Unbehandelte LB</b> <b>0,13 %/0,13 %</b> (50 % erkannt) (0,671 * 0,968 * 0,004 * 0,5) Sensitivitätsanalyse: - 0,026 %/0,23 % (10 % erkannt) (0,671 * 0,968 * 0,004 * 0,1)/ (0,671 * 0,968 * 0,004 * 0,9) - 0,23 %/0,026 % (90 % erkannt) (0,671 * 0,968 * 0,004 * 0,9)/ (0,671 * 0,968 * 0,004 * 0,1)
	<b>Keine LB</b> 99,6 % (100 % - 0,4 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b> <b>64,7 %</b> (0,671 * 0,968 * 0,996)

Tab. 6: Zecken-PCR bei hoher Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 35 %

Es wird unter Annahme einer Sensitivität der PCR von 94 % (Jenkins et al. 2012) in etwa 32,9 % der Fälle bei Untersuchung einer entfernten Zecke ein positives PCR-Ergebnis erwartet. Nach Erhalt eines positiven Resultats wird eine Antibiotika-Therapie begonnen. Es wird

davon ausgegangen, dass unter den PCR-positiven Ergebnissen bei 6,6 % eine tatsächliche Manifestation der Lyme-Borreliose vorliegt (Huegli et al. 2011). Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 2,2 % für eine behandelte Lyme-Borreliose bei positivem PCR-Resultat. 93,4 % der Patienten haben trotz positiver PCR keine Lyme-Borreliose. Eine unnötige Behandlung, die nach positivem PCR-Ergebnis durchgeführt wird, tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 30,7 % auf.

Ein negatives PCR-Ergebnis wird unter den angenommenen Bedingungen für 67,1 % erwartet. 3,2 % der Patienten entwickeln trotz einer negativen Zecken-PCR ein Erythema migrans (Huegli et al. 2011), eine antibiotische Behandlung wird daraufhin eingeleitet. Die Wahrscheinlichkeit einer behandelten Lyme-Borreliose bei negativem PCR-Ergebnis beträgt damit 2,1 %. Bei 96,8 % tritt nach negativem PCR-Ergebnis auch kein Erythema migrans auf, was das Vorliegen einer Lyme-Borreliose jedoch nicht ausschließen lässt. Eine Lyme-Borreliose ohne Hauterscheinung tritt in 0,4 % der Fälle auf. Werden durch diagnostische Maßnahmen 50 % der Fälle richtig erkannt, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,13 % jeweils für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Werden 90 % richtig diagnostiziert, erhält man Wahrscheinlichkeiten von 0,23 % bzw. 0,026 % für eine behandelte bzw. unbehandelte Erkrankung. Bei nur 10 % richtig positiven Ergebnissen ergeben sich Wahrscheinlichkeiten von 0,026 % bzw. 0,23 % für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Infektion.

Im Falle einer negativen Zecken-PCR und ohne Auftreten eines Erythema migrans (96,8 %), liegt zu 99,6 % auch keine Lyme-Borreliose vor. Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 64,7 % für das Resultat, dass eine negative Zecken-PCR vorliegt, kein Erythema migrans und auch keine Infektion vorliegt und damit keine Behandlung stattfindet.

### **6.2.2 Ergebnisse des Entscheidungsbaumverfahrens unter niedriger Borreliose-Prävalenz**

Ein weiteres Modell des Entscheidungsbaumes soll die Vorgehensweisen unter niedriger Zeckeninfektionsrate und damit niedrigerer Prävalenz der Lyme-Borreliose darstellen. Es wird eine Zeckeninfektionsrate von 5 % (Nau et al. 2009) und eine Erythema migrans-Rate von 0,7 % angenommen. Eine manifeste Infektion äußert sich auch hier zu 89 % als Erythema migrans (Huppertz et al. 1999).



### 6.2.2.1 Klinische Beobachtung

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges
<b>ECM</b> 0,7 % (20 % entspricht 2,6 % ECM, 5 % würde 0,65 % ECM entsprechen; 35 % entspricht 5,2 % ECM, 5 % würde 0,74 % ECM entsprechen. →Mittelwert: 0,7 %) Plausibilitätsbereich ECM nach Zeckenstich: 0,3 % (Maiwald et al. 1998, Nau et al. 2009, RKI 2012) – 5,2 % (Huegli et al. 2011)		<b>Behandelte LB</b>  <b>0,7 %</b>
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>Kein ECM</b> 99,3 % (100 % - 0,7 %)	<b>LB</b> 0,09 % (0,7 % LB mit ECM entspricht 89 %, 100 % entspricht 0,79 %, 11 % entspricht 0,09 % LB ohne ECM)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b>  <b>0,04 %/0,04 %</b> (50 % erkannt) (0,993 * 0,0009 * 0,5) Sensitivitätsanalyse: - 0,009 %/0,08 % (10 % erkannt) (0,993 * 0,0009 * 0,1)/ (0,993 * 0,0009 * 0,9) - 0,08 %/0,009 % (90 % erkannt) (0,993 * 0,0009 * 0,9)/ (0,993 * 0,0009 * 0,1)
	<b>Keine LB</b> 99,91 % (100 % - 0,09 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b>  <b>99,2 %</b> (0,993 * 0,9991)

Tab.7: klinische Beobachtung bei niedriger Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 5%

Es wird davon ausgegangen, dass nach einem Zeckenstich 0,7 % der Patienten ein Erythema migrans entwickeln. Bei Einleitung einer adäquaten Therapie wird auch für 0,7 % der Fälle das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose erwartet.

Die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Zeckenstich kein Erythema migrans auftritt, beträgt folglich 99,3 %. Unter der Annahme, dass sich 89 % der Fälle als Erythema migrans äußern (Huppertz et al. 1999), ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,09 % für eine Lyme-Borreliose ohne Hautmanifestation. Auch hier ist bei entsprechender Symptomatik die Anwendung einer serologischen Diagnostik indiziert. Wird davon ausgegangen, dass damit die Hälfte der Patienten richtig diagnostiziert und behandelt wird, ergibt sich eine

Wahrscheinlichkeit von 0,04 % jeweils für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Unter Annahme, dass 90 % der Fälle richtig erkannt und therapiert werden, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,08 % für eine behandelte bzw. von 0,009 % für eine unbehandelte Lyme-Borreliose. Werden nur 10 % richtig diagnostiziert, folgen Wahrscheinlichkeiten von 0,009 % bzw. 0,08 % für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Infektion.

Tritt nach einem Zeckenstich kein Erythema migrans auf, liegt auch zu 99,91 % keine Erkrankung vor. Die Wahrscheinlichkeit für das Ergebnis, dass weder ein Erythema migrans auftritt, noch eine Lyme-Borreliose vorliegt und damit keine Therapie eingeleitet wird, beträgt 99,2 %.

### 6.2.2.2 Antibiotika- Prophylaxe

LB: 0,79 % (0,7 % LB mit ECM + 0,09 % LB ohne ECM)	
Erfolgsrate der AB-Prophylaxe: 91 % (Warshafsky et al. 2010)	
Plausibilitätsbereich der Erfolgsrate: 87 % (Nadelman et al. 2001) – 100 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993)	
1.Zweig	Ergebnisse des 1. Zweiges
	<b>Verhinderte LB</b> <b>0,7 %</b> ( $0,91 * 0,0079$ )
2.Zweig	Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>LB trotz Prophylaxe</b> 0,09 % (0,79 % - 0,7 %) Plausibilitätsbereich LB trotz Prophylaxe: 0 % (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992, Agre und Schwartz 1993) – 0,4 % (Nadelman et al. 2001)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b> <b>0,045 %/0,045 %</b> (50 % erkannt) ( $0,5 * 0,0009$ )
3.Zweig	Ergebnisse des 3. Zweiges
	<b>Unnötige Behandlung</b> <b>99,21 %</b> ( $100 \% - 0,7 \% - 0,09 \%$ )

Tab. 8: Antibiotika-Prophylaxe bei niedriger Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 5 %

Unter der Annahme einer Erfolgsrate der prophylaktischen Antibiotika-Gabe nach Zeckenstich von 91 % (Warshafsky et al. 2010) und einer Lyme-Borreliose-Rate von 0,79 % ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,7 % für das Ergebnis einer verhinderten Lyme-Borreliose. Trotz Prophylaxe wird bei 0,09 % nach einem Zeckenstich eine Ansteckung erwartet. Wird davon die Hälfte richtig diagnostiziert, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 0,045 % für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Eine unnötige Antibiotika-Gabe wird folglich bei 99,21 % durchgeführt.

### 6.2.2.3 Zecken- PCR

1.Zweig		Ergebnisse des 1. Zweiges
<b>PCR positiv</b> 4,7 % (0,94 * 0,05)	<b>LB</b> 1 % (20 % entspricht 4 % LB, 5 % würde 1 % LB entsprechen; 35 % entspricht 6,6 % LB, 5 % würde 0,94 % LB entsprechen. →Mittelwert: 1 %	<b>Behandelte LB</b> <b>0,05 %</b> (0,047 * 0,01)
	<b>Keine LB</b> 99 % (100 % - 1 %)	<b>Unnötige Behandlung</b> <b>4,65 %</b> (0,047 * 0,99)
2.Zweig		Ergebnisse des 2. Zweiges
<b>PCR negativ</b> 95,3 % (100 % - 4,7 %)	<b>ECM</b> 0,4 % (20 % entspricht 1,3 % LB, 5 % würde 0,325 % LB entsprechen; 35 % entspricht 3,2 % LB, 5 % würde 0,46 % LB entsprechen. →Mittelwert: 0,4 %	<b>Behandelte LB</b> <b>0,38 %</b> (0,953 * 0,004)
	<b>Kein ECM</b> 99,6 % (100 % - 0,4 %)	<b>Behandelte/ Unbehandelte LB</b> <b>0,02 %/0,02 %</b> (50 % erkannt) (0,953 * 0,996 * 0,0005 * 0,5) Sensitivitätsanalyse: - 0,005 %/0,04 % (10 % erkannt) (0,953 * 0,996 * 0,0005 * 0,1)/ (0,953 * 0,996 * 0,0005 * 0,9) - 0,04 %/0,005 % (90 % erkannt) (0,953 * 0,996 * 0,0005 * 0,9)/ (0,953 * 0,996 * 0,0005 * 0,1)
	<b>Keine LB</b> 99,95 % (100 % - 0,05 %)	<b>Keine LB, keine Behandlung</b> <b>94,9 %</b> (0,953 * 0,996 * 0,9995)

Tab. 9: Zecken-PCR bei niedriger Borreliose-Prävalenz, Zeckeninfektionsrate: 5 %

Bei einer angenommenen Sensitivität der PCR von 94 % wird in 4,7 % der Fälle ein positives Zecken-PCR-Ergebnis erwartet. Bei positivem Resultat wird eine Antibiotika-Therapie begonnen. Es wird davon ausgegangen, dass unter den PCR-positiven Ergebnissen bei etwa 1 % eine tatsächliche Manifestation der Lyme-Borreliose vorliegt. Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 0,05 % für das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose mit positivem PCR-Resultat. Bei 99 % der Patienten liegt trotz positiver PCR keine Lyme-Borreliose vor. Eine unnötige Behandlung, die nach positivem PCR-Ergebnis durchgeführt wird, tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 4,65 % auf.

Ein negatives PCR-Ergebnis wird unter den angenommenen Bedingungen folglich für etwa 95,3 % erwartet. Es wird angenommen, dass 0,4 % der Patienten trotz negativer Zecken-PCR ein Erythema migrans entwickeln, eine antibiotische Behandlung wird daraufhin eingeleitet. Die Wahrscheinlichkeit einer behandelten Lyme-Borreliose bei negativem PCR-Ergebnis beträgt damit 0,38 %. Bei 99,6 % tritt nach negativem PCR-Ergebnis auch kein Erythema migrans auf. Dennoch kann eine Lyme-Borreliose vorliegen, die sich ohne Hauterscheinung manifestiert. Dies trifft für 0,05 % der Fälle zu. Werden durch diagnostische Maßnahmen 50 % der Fälle richtig erkannt, ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,02 % jeweils für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Lyme-Borreliose. Werden 90 % richtig diagnostiziert, erhält man Wahrscheinlichkeiten von 0,04 % bzw. 0,005 % für eine behandelte bzw. unbehandelte Erkrankung. Bei nur 10 % richtig positiven Ergebnissen ergeben sich Wahrscheinlichkeiten von 0,005 % bzw. 0,04 % für das Ergebnis einer behandelten bzw. unbehandelten Infektion.

Im Falle einer negativen Zecken-PCR und ohne Auftreten eines Erythema migrans (99,6 %), liegt zu 99,95 % auch keine Lyme-Borreliose vor. Dies ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 94,9 % für das Resultat, dass eine negative Zecken-PCR vorliegt, kein Erythema migrans und auch keine Infektion vorliegt und damit keine Behandlung durchgeführt wird.

### **6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend sind unter den drei betrachteten Strategien nach einem Zeckenstich folgende Ausgänge zu erwarten: Bei der rein klinischen Beobachtung kann eine Lyme-Borreliose richtig erkannt und behandelt werden oder unerkannt bleiben und damit nicht therapiert werden. Es kann außerdem keine Erkrankung vorliegen, die auch nicht behandelt wird. Mit der prophylaktischen Antibiotika-Gabe kann eine Lyme-Borreliose verhindert werden, sie kann aber auch trotz Behandlung auftreten und erkannt und behandelt werden oder unbehandelt bleiben. Zudem kann eine Prophylaxe unnötigerweise stattfinden, wenn keine Ansteckung stattfand oder sich eine mögliche Borrelieninfektion nicht als behandlungsbedürftige Lyme-Borreliose manifestiert hätte. Durch die Anwendung der Zecken-PCR kann eine Lyme-Borreliose richtig erkannt und behandelt werden oder unnötigerweise behandelt werden, wenn keine Übertragung stattfand. Eine Erkrankung kann auch unentdeckt bleiben und damit nicht therapiert werden oder es liegt keine Lyme-Borreliose vor, die auch nicht behandelt wird.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die möglichen Endpunkte der drei dargestellten Szenarien im Vergleich (vgl. Tab. 10). Es wird in der Darstellung jeweils davon ausgegangen, dass 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle, die sich nicht durch ein Erythema migrans manifestieren, richtig diagnostiziert werden.

	<b>Basismodell</b> (Zeckeninfektionsrate: 20 %)	<b>Hohe Prävalenz</b> (Zeckeninfektionsrate: 35 %)	<b>Niedrige Prävalenz</b> (Zeckeninfektionsrate: 5 %)
<b>Klinische Beobachtung</b>			
Behandelte LB	2,76 % (2,6 % mit ECM + 0,16 % ohne ECM)	5,5 % (5,2 % mit ECM + 0,3 % ohne ECM)	0,74 % (0,7 % mit ECM + 0,04 % ohne ECM)
Unbehandelte LB	0,16 %	0,3 %	0,04 %
Keine LB, keine Behandlung	97,1 %	94,2 %	99,2 %
<b>AB- Prophylaxe</b>			
Verhinderte LB	2,7 %	5,44 %	0,7 %
Behandelte LB	0,11 %	0,2 %	0,045 %
Unbehandelte LB	0,11 %	0,2 %	0,045 %
Unnötige Behandlung	97,08 %	94,16 %	99,21 %
<b>Zecken- PCR</b>			
Behandelte LB	1,91 % (0,75 % mit positiver PCR + 1,1 % mit negativer PCR und ECM + 0,06 % mit negativer PCR und ohne ECM)	4,43 % (2,2 % mit positiver PCR + 2,1 % mit negativer PCR und ECM + 0,13 % mit negativer PCR und ohne ECM)	0,45 % (0,05 % mit positiver PCR + 0,38 % mit negativer PCR und ECM + 0,02 % mit negativer PCR und ohne ECM)
Unnötige Behandlung	18 %	30,7 %	4,65 %
Unbehandelte LB	0,06 %	0,13 %	0,02 %
Keine LB, keine Behandlung	80 %	64,7 %	94,9 %

Tab. 10: Zusammenfassung der Ergebnisse mit Vergleich der Endpunkte der Szenarien

### **6.3.1 Klinische Beobachtung**

Im Rahmen der klinischen Beobachtung nach einem Zeckenstich wird das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose in 2,76 % (Basismodell) der Fälle erreicht, unter hoher Prävalenz sind es 5,5 % und bei niedriger Prävalenz 0,74 %. Eine Erkrankung bleibt in 0,16 % (Basismodell) unbehandelt. Unter hoher bzw. niedriger Prävalenz sind es 0,3 % bzw. 0,04 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Lyme-Borreliose vorliegt, die auch nicht behandelt wird, beträgt im Basismodell 97,1 %. Bei hoher Prävalenz ergibt sich ein Wert von 94,2 % und bei niedriger Prävalenz sind es 99,2 %.

### **6.3.2 Antibiotika-Prophylaxe**

Eine Lyme-Borreliose wird im Basismodell in 2,7 % der Fälle verhindert, unter hoher bzw. niedriger Prävalenz sind es 5,44 % bzw. 0,7 %. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine Ansteckung trotz Prophylaxe stattfindet, diese erkannt und behandelt wird, beträgt im Basismodell 0,11 %, bei hoher Prävalenz 0,2 % und bei niedriger Prävalenz 0,045 %. Unbehandelt bleibt eine Ansteckung trotz Prophylaxe unter der Annahme, dass 50 % richtig diagnostiziert werden, bei ebenfalls 0,11 % im Basismodell, bzw. 0,2 % und 0,045 % bei hoher bzw. niedriger Borreliose-Prävalenz. Eine unnötige Antibiotika-Gabe findet im Basismodell bei 97,08 % statt, bei hoher Prävalenz bei 94,16 % und bei niedriger Prävalenz bei 99,21 %.

### **6.3.3 Zecken-PCR**

Bei Durchführung einer Zecken-Analyse mittels PCR wird das Ergebnis einer behandelten Lyme-Borreliose zu 1,91 % (Basismodell), 4,43 % (hohe Prävalenz) oder 0,45 % (niedrige Prävalenz) erreicht. Eine unnötige Behandlung findet im Basismodell bei 18 % statt, unter hoher Prävalenz sind es 30,7 % und unter niedriger Prävalenz 4,65 %. Eine vorhandene Erkrankung bleibt bei 0,06 % (Basismodell) unbehandelt, bei hoher bzw. niedriger Prävalenz werden 0,13 % bzw. 0,02 % nicht therapiert. Keine Erkrankung, die auch nicht behandelt wird, liegt im Basismodell bei 80 % vor, unter hoher Prävalenz sind es 64,7 % und unter niedriger Prävalenz 94,9 %.



#### 6.4 Auswertung der Entscheidungsbaummodelle mit absoluten Zahlen

Eine anschaulichere Auswertung der Ergebnisse kann durch die Verwendung absoluter Zahlen statt Prozentangaben erfolgen. Die Entscheidungsbäume zu den verschiedenen Modellen mit unterschiedlicher Zeckeninfektionsrate und Borreliose- Prävalenz wurden im folgenden unter der Annahme von je 1.000 stattgefundenen Zeckenstichen betrachtet (vgl. Tab. 11).

	<b>Basismodell</b> (Zeckeninfektions- rate: 20 %)	<b>Hohe Prävalenz</b> (Zeckeninfektions- rate: 35 %)	<b>Niedrige Prävalenz</b> (Zeckeninfektions- rate: 5 %)
<b>Klinische Beobachtung (1.000 Zeckenstiche)</b>			
ECM und behandelte LB	<b>26</b>	<b>52</b>	<b>7</b>
Kein ECM	974	948	993
LB ohne ECM	3	6	1
Behandelte/ unbehandelte LB ohne ECM: (50 % erkannt)	<b>1,5</b> <b>1,5</b>	<b>3</b> <b>3</b>	<b>0,5</b> <b>0,5</b>
Keine LB, keine Behandlung	<b>971</b>	<b>942</b>	<b>992</b>
<b>AB- Prophylaxe (1.000 Zeckenstiche)</b>			
Verhinderte LB	<b>27</b>	<b>54,4</b>	<b>7</b>
LB trotz Prophylaxe	2,2	4	0,9
Behandelte/ unbehandelte LB (50 % erkannt)	<b>1,1</b> <b>1,1</b>	<b>2</b> <b>2</b>	<b>0,45</b> <b>0,45</b>
Unnötige Behandlung	<b>970,8</b>	<b>941,6</b>	<b>992,1</b>

	<b>Basismodell</b> (Zeckeninfektions- rate: 20 %)	<b>Hohe Prävalenz</b> (Zeckeninfektions- rate: 35 %)	<b>Niedrige Prävalenz</b> (Zeckeninfektions- rate: 5 %)
<b>Zecken- PCR (1.000 Zeckenstiche)</b>			
PCR positiv	188	329	47
LB bei positiver PCR, behandelte LB	<b>8</b>	<b>22</b>	<b>0,5</b>
Keine LB bei positiver PCR, unnötige Behandlung	<b>180</b>	<b>307</b>	<b>46,5</b>
PCR negativ	812	671	953
ECM bei negativer PCR, behandelte LB	<b>11</b>	<b>21,5</b>	<b>3,8</b>
Kein ECM bei negativer PCR	801	649,5	949,2
LB bei negativer PCR und ohne ECM	1,3	2,6	0,5
Behandelte/ unbehandelte LB bei negativer PCR und ohne ECM (50 % erkannt)	<b>0,65</b> <b>0,65</b>	<b>1,3</b> <b>1,3</b>	<b>0,25</b> <b>0,25</b>
Negative PCR und kein ECM keine LB, keine Behandlung	<b>799,7</b>	<b>646,9</b>	<b>948,7</b>

Tab. 11: Ergebnisse in absoluten Zahlen. Kommentar: Unter den verhinderten Lyme-Borreliose-Fällen durch Antibiotika-Prophylaxe befinden sich auch ECM-Fälle, die rein klinisch erkannt und therapiert werden würden und somit keine Prophylaxe nötig wäre. Genauso befinden sich auch unter den behandelten LB-Fällen bei positivem PCR-Ergebnis Fälle, die auch ohne PCR erkannt und therapiert worden wären. Fett gedruckt = Endpunkte der Strategien

#### 6.4.1 Klinische Beobachtung

Im Rahmen der klinischen Beobachtung entwickeln bei mittlerer Zeckeninfektionsrate nach 1.000 Zeckenstichen 26 Patienten ein Erythema migrans, die erfolgreich behandelt werden. Es entwickeln zudem drei Personen ohne Hauterscheinung eine Lyme-Borreliose. Keine Erkrankung liegt folglich bei 971 der untersuchten Patienten vor, diese erhalten auch keine Therapie.

Bei hoher Zeckeninfektionsrate von 35 % entwickeln sich unter 1.000 Zeckenstichen 52 Erythema migrantia. Eine Infektion ohne Hautmanifestation liegt bei sechs Patienten vor. 942 Personen bleiben gesund und benötigen daher auch keine Therapie.

Bei angenommener Zeckeninfektionsrate von 5 % kommt es unter 1.000 Zeckenstichen bei sieben Personen zur Entwicklung eines Erythema migrans. Zudem kann bei einem Patienten eine Lyme-Borreliose ohne Erythema migrans festgestellt werden. Bei 992 Personen liegt folglich keine Infektion vor, sodass auch keine Behandlung nötig ist.

#### **6.4.2 Antibiotika-Prophylaxe: Auswertung nach NNT (Number needed to treat)-Prinzip**

Der Nutzen der prophylaktischen Gabe von Antibiotika in den verschiedenen Modellen kann mithilfe des NNT-Prinzips aus absoluten Zahlen dargestellt und verglichen werden. Hierzu wird mithilfe von Vierfelder-Tafeln die absolute Risikoreduktion und daraus die NNT bestimmt. Die NNT ist definiert als  $1/ARR$ . Sie sagt aus, wie viele Patienten eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten müssen, um einen Fall von Lyme-Borreliose zu verhindern, der durch das Standardvorgehen der rein klinischen Beobachtung und Therapie bei Auftreten von Symptomen nicht erkannt und therapiert worden wäre.

##### **6.4.2.1 NNT im Basismodell**

Tabelle 12 zeigt das Risiko, nach Zeckenstich eine Lyme-Borreliose zu entwickeln, in absoluten Zahlen. Es wird berücksichtigt, ob eine Antibiotika-Prophylaxe erfolgte oder nicht.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
AB- Prophylaxe	1,1	998,9
Klinische Beobachtung, keine AB- Prophylaxe	1,5	998,5

Tab. 12: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT im Basismodell. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenen Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Antibiotika-Prophylaxe als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Die absolute Risikoreduktion berechnet sich folgendermaßen:

$$ARR = 1,5/1.000 - 1,1/1.000 = 0,4/1.000$$

Daraus ergibt sich für die NNT:

$$NNT = 1/0,4/1.000 = 2.500$$

Die NNT im Basismodell beträgt also 2.500. Es müssen somit unter einer angenommenen Zeckeninfektionsrate von 20 % 2.500 prophylaktische Antibiotika-Gaben durchgeführt werden, um einen Fall von Lyme-Borreliose zu verhindern, der durch klinische Beobachtung nicht erkannt worden wäre.

#### **6.4.2.2 NNT unter hoher Borreliose-Prävalenz**

Tabelle 13 stellt die Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT unter hoher Borreliose-Prävalenz dar.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
AB- Prophylaxe	2	998
Klinische Beobachtung, keine AB- Prophylaxe	3	997

Tab. 13: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT bei hoher Borreliose-Prävalenz. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenen Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Antibiotika-Prophylaxe als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Für die ARR unter hoher Borreliose-Prävalenz ergibt sich:

$$ARR = 3/1.000 - 2/1.000 = 1/1.000$$

Die NNT ist damit:

$$NNT = 1/1/1.000 = 1.000$$

Die NNT unter hoher Borreliose-Prävalenz beträgt also 1.000. Es müssen somit unter einer angenommenen Zeckeninfektionsrate von 35 % 1.000 prophylaktische Antibiotika-Gaben

durchgeführt werden, um einen Fall von Lyme-Borreliose zu verhindern, der durch das Standardvorgehen der klinischen Beobachtung unentdeckt geblieben wäre.

#### **6.4.2.3 NNT unter niedriger Borreliose-Prävalenz**

In Tabelle 14 sind die Werte der Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT unter niedriger Borreliose-Prävalenz dargestellt.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
AB- Prophylaxe	0,45	999,55
Klinische Beobachtung, keine AB- Prophylaxe	0,5	999,5

Tab. 14: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT bei niedriger Borreliose-Prävalenz. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenen Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Antibiotika-Prophylaxe als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Für die ARR unter niedriger Borreliose-Prävalenz ergibt sich:

$$ARR = 0,5/1.000 - 0,45/1.000 = 0,05/1.000$$

Die NNT ist damit:

$$NNT = 1/0,05/1.000 = 20.000$$

Die NNT unter niedriger Borreliose-Prävalenz bei angenommener Zeckeninfektionsrate von 5 % beträgt also 20.000. Es müssen somit 20.000 prophylaktische Antibiotika-Gaben durchgeführt werden, um einen Fall von Lyme-Borreliose zu verhindern, der durch die Strategie der klinischen Beobachtung unentdeckt geblieben wäre.

#### **6.4.3 Zecken-PCR: Auswertung nach NNT (Number needed to test)-Prinzip**

Zur Auswertung des Nutzens der PCR-Untersuchung von entfernten Zecken in Abhängigkeit von der Zeckeninfektionsrate kann eine Modifikation des NNT-Verfahrens zum „Number needed to test“-Prinzip erfolgen. Es wird folglich dargestellt, wie viele PCR-Untersuchungen im jeweiligen Entscheidungsbaummodell nötig sind, um einen Lyme-Borreliose-Fall zu

verhindern, der durch das Standardvorgehen der klinischen Beobachtung nicht erkannt und therapiert worden wäre.

#### 6.4.3.1 NNT im Basismodell

Tabelle 15 zeigt die Vierfelder-Tafel mit den Werten zur Bestimmung der ARR und NNT unter mittlerer Borreliose-Prävalenz.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
PCR	0,65	999,35
Klinische Beobachtung, keine PCR	1,5	998,5

Tab. 15: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT im Basismodell. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenen Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Zecken-PCR-Untersuchung als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Für die ARR ergibt sich folgendes Ergebnis:

$$ARR = 1,5/1.000 - 0,65/1.000 = 0,85/1.000$$

Die NNT ist damit:

$$NNT = 1/0,85/1.000 = 1.176$$

Bei mittlerer Borreliose-Prävalenz bei angenommener Zeckeninfektionsrate von 20 % ergibt sich eine NNT von 1.176. Es müssen also 1.176 Zecken-PCR-Tests durchgeführt werden, um einen Lyme-Borreliose-Fall zu verhindern, der durch klinische Beobachtung nicht erkannt und therapiert worden wäre.

#### 6.4.3.2 NNT unter hoher Borreliose-Prävalenz

Tabelle 16 zeigt die Vierfelder-Tafel mit den Werten zur Bestimmung der ARR und NNT bei hoher Borreliose-Prävalenz.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
PCR	1,3	998,7
Klinische Beobachtung, keine PCR	3	997

Tab. 16: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT bei hoher Borreliose-Prävalenz. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenene Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Zecken-PCR-Untersuchung als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Es ergibt sich für die ARR folgendes Ergebnis:

$$ARR = 3/1.000 - 1,3/1.000 = 1,7/1.000$$

Die NNT ist damit:

$$NNT = 1/1,7/1.000 = 588$$

Unter hoher Borreliose-Prävalenz ergibt sich somit eine NNT von 588. Es müssen also bei angenommener Zeckeninfektionsrate von 35 % 588 Zecken-PCR-Untersuchungen durchgeführt werden, um einen Lyme-Borreliose-Fall erfolgreich zu behandeln, der ohne PCR-Test nicht erkannt und behandelt worden wäre.

#### 6.4.3.3 NNT unter niedriger Borreliose-Prävalenz

Tabelle 17 zeigt die Vierfelder-Tafel mit den Werten zur Bestimmung der ARR und NNT unter niedriger Borreliose-Prävalenz.

	Nicht erkannte LB-Fälle	Keine LB
PCR	0,25	999,75
Klinische Beobachtung, keine PCR	0,5	999,5

Tab. 17: Vierfelder-Tafel zur Bestimmung der NNT bei niedriger Borreliose-Prävalenz. Die Werte der nicht erkannten LB-Fälle stammen aus der Tabelle der Ergebnisse in absoluten Zahlen, angegeben auf je 1.000 stattgefundenene Zeckenstiche. Es wird angenommen, dass sowohl in der Gruppe der Zecken-PCR-Untersuchung als auch der klinischen Beobachtung 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne ECM richtig erkannt und therapiert werden.

Die ARR liefert folgendes Ergebnis:

$$ARR = 0,5/1.000 - 0,25/1.000 = 0,25/1.000$$

Die NNT ist damit:

$$NNT = 1/0,25/1.000 = 4.000$$

Unter niedriger Borreliose-Prävalenz ergibt sich somit eine NNT von 4.000. Es müssen also bei einer Zeckeninfektionsrate von 5 % 4.000 Zecken-PCRs vorliegen, um einen Lyme-Borreliose-Fall erfolgreich zu behandeln, der durch klinische Beobachtung unentdeckt geblieben wäre.



## 7 Diskussion

Im Rahmen der Arbeit wurden mithilfe der aufgestellten Entscheidungsbaummodelle die möglichen Vorgehensweisen nach einem stattgefundenen Zeckenstich beschrieben. Dazu gehören die klinische Beobachtung und Behandlung bei Auftreten von Symptomen, die prophylaktische Gabe von Antibiotika sowie die Untersuchung von entfernten Zecken mittels PCR. Es wurden drei Szenarien unter unterschiedlich hoher Zeckeninfektionsrate betrachtet, um deren Einfluss und damit die Bedeutung von unterschiedlich hohen Erkrankungsrisiken an einer Lyme-Borreliose-Infektion darzustellen. In der Literatur finden sich je nach Zeckeninfektionsrate unterschiedliche Werte für die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens der betrachteten möglichen Ereignisse nach einem Zeckenstich. Diese Werte wurden tabellarisch erfasst, auf Plausibilität geprüft und in den jeweiligen Pfaden des Entscheidungsbaums eingesetzt. Die aktuelle Literatur liefert jedoch nicht für alle Ereignisse unter der jeweils angenommenen Zeckeninfektionsrate plausible Werte. In solchen Fällen wurden durch Mittelwerte und Schätzungen die fehlenden Wahrscheinlichkeiten bestimmt. Mithilfe der angenommenen Werte wurden dann in den drei Szenarien die Ergebnisse der einzelnen Pfade des Entscheidungsbaums berechnet und miteinander verglichen. Die Berechnungen der einzelnen Ergebnisse der Pfade liefern Prozentangaben. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Modelle außerdem mit absoluten Zahlen dargestellt, wobei von jeweils 1.000 stattgefundenen Zeckenstichen ausgegangen wird. Die Ergebnisse der drei Szenarien in absoluten Zahlen liefern einen anschaulichen Vergleich, der Einfluss des unterschiedlich hohen Risikos einer Lyme-Borreliose je nach Zeckeninfektionsrate kommt dabei gut zum Ausdruck. Es wurde zudem mithilfe dieses Modells eine Auswertung nach dem NNT-Prinzip durchgeführt. Dieses Verfahren wurde zur Darstellung des Nutzens einer prophylaktischen Antibiotikagabe als „Number needed to treat“-Prinzip sowie zur Erfassung des Nutzens einer Zecken-PCR-Untersuchung als „Number needed to test“-Prinzip angewandt. Die Berechnungen der NNT- Werte liefern je nach Zeckeninfektionsrate sehr unterschiedliche Werte. Mithilfe der Ergebnisse der Entscheidungsbaumpfade sowie der NNT-Berechnungen konnte der Nutzen der verschiedenen Strategien unter Berücksichtigung des Infektionsrisikos veranschaulicht werden. Aus diesen Ergebnissen kann eine Empfehlung zur besten Vorgehensweise nach einem Zeckenstich abgeleitet werden. Die klinische Beobachtung und Behandlung nur bei Auftreten von Symptomen erwies sich in den Entscheidungsbaummodellen als am besten geeignete Strategie mit größtem Nutzen. Bei dieser Strategie ist lediglich bei 0,16 % im Basismodell, 0,3 % unter hoher und 0,04 % unter

niedriger Zeckeninfektionsrate mit einem ungünstigen Ausgang zu rechnen, nämlich dass eine Erkrankung an der Lyme-Borreliose unbehandelt bleibt. Alle übrigen Patienten werden unter klinischer Beobachtung entweder bei Auftreten von Symptomen richtig erkannt und therapiert oder bleiben nach Zeckenstich asymptomatisch und benötigen auch keine Behandlung. Unter prophylaktischer Antibiotikagabe können zwar annähernd alle Fälle einer manifesten Lyme-Borreliose verhindert werden, es entwickeln nur 0,22 % bei mittlerer, 0,4 % bei hoher bzw. 0,09 % bei niedriger Zeckeninfektionsrate trotz Antibiotikagabe eine Lyme-Borreliose. Jedoch erhalten die meisten Patienten unnötigerweise eine Therapie, da sie auch ohne Antibiotika nicht erkrankt wären. Bei 20 % Zeckeninfektionsrate werden 97,08 % unnötigerweise behandelt, bei 35 % bzw. 5 % Zeckeninfektionsrate sind es 94,16 % bzw. 99,21 %. Bei der Zecken-PCR bleiben zwar die wenigsten Lyme-Borreliose-Fälle unbehandelt (0,06 % bei 20 %, 0,13 % bei 35 % und 0,02 % bei 5 % Zeckeninfektionsrate) jedoch werden im Vergleich zu den beiden anderen Strategien auch die wenigsten Patienten richtig diagnostiziert und behandelt. Im Basismodell werden nur 1,91 %, unter hoher Borrelienprävalenz 4,43 % und unter niedriger Prävalenz 0,45 % der Patienten bei einer Lyme-Borreliose korrekt identifiziert und therapiert. Es wird außerdem ein relativ großer Prozentsatz unnötigerweise therapiert (18 %, 30,7 % und 4,65 % bei 20 %, 35 % und 5 % Zeckeninfektionsrate). Die im Vergleich zur klinischen Beobachtung schlechteren Ergebnisse der Strategien Antibiotika-Prophylaxe und Zecken-PCR sowie die im Modell hohen bestimmten NNT-Werte führen zu einer Ablehnung der beiden Methoden. Die Strategie der klinischen Beobachtung sollte als Methode der Wahl nach einem Zeckenstich angewandt werden.

## **7.1 Beurteilung des Entscheidungsbaumverfahrens**

Der Entscheidungsbaum ermöglicht eine übersichtliche und strukturierte Übersicht über die betrachteten möglichen Vorgehensweisen nach einem Zeckenstich sowie deren Konsequenzen. So können die Strategien in ihrer logischen Abfolge mit den möglichen eintretenden Ereignissen dargestellt werden. Die notwendige Entscheidungsfindung wird damit gut zum Ausdruck gebracht. Die Kreise im Entscheidungsbaummodell verdeutlichen die Unsicherheit, die in der Entscheidungsfindung besteht. Es kann nicht vorhergesehen werden, ob sich eine Lyme-Borreliose nach einem Zeckenstich ausbildet, durch welche Manifestationen sie sich zeigen wird und welches Ergebnis ein Testverfahren liefert, ob dieses

auch tatsächlich richtig positiv bzw. negativ ist und sich daraufhin für die richtige Strategie des therapeutischen Vorgehens entschieden wird.

Das Entscheidungsbaumverfahren stellt jedoch eine Vereinfachung des betrachteten Problems dar. So kann nicht in jedem Pfad jedes mögliche Ereignis aufgezeigt werden. Es wird im Entscheidungsbaummodell davon ausgegangen, dass ein Erythema migrans nach einem Zeckenstich in der Regel entdeckt, richtig gedeutet und adäquat antibiotisch therapiert wird. Die Möglichkeit, dass die Hautmanifestation nicht erkannt wird bzw. dass eine antibiotische Therapie möglicherweise nicht zum gewünschten Therapieerfolg führt, wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Genauso werden eventuelle Antibiotika-assoziierte Folgeerkrankungen oder starke Nebenwirkungen in dem Schema nicht betrachtet. Es wird angenommen, dass verschiedene Antibiotika den gleichen therapeutischen Effekt liefern. Laut aktueller Studien wird davon ausgegangen, dass sämtliche Antibiotika, die zur Therapie einer Lyme-Borreliose empfohlen werden, zu einer Remission der Erkrankung führen und persistierende Symptome sehr selten vorkommen (Herzer et al. 2014). Es wurden in einer aktuellen Metaanalyse zur Effektivität der verschiedenen Antibiotika, die bei akuter Neuroborreliose eingesetzt werden können, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Doxycyclin mit Betalaktam-Antibiotika in deren Wirksamkeit und Raten an unerwünschten Nebenwirkungen nachgewiesen. Cefotaxim zeigte im Vergleich zu Penicillin eine bessere Wirksamkeit. Im Nebenwirkungsprofil lieferte Penicillin signifikant bessere Ergebnisse (Dersch et al. 2015). Weiterhin wurden keine unterschiedlichen Strategien zur Diagnostik bei einer Erkrankung, die sich ohne Erythema migrans manifestiert, aufgezeigt. Bei unspezifischer Symptomatik und Verdacht auf eine Lyme-Borreliose wird im Entscheidungsbaummodell davon ausgegangen, dass eine serologische Untersuchung durchgeführt wird. Es wird angenommen, dass 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne Erythema migrans erkannt und durch die Serologie bestätigt werden können. In der Sensitivitätsanalyse wurde zudem untersucht, wie sich ein Erkennen von 90 % oder nur 10 % der Erkrankungsfälle auf das Ergebnis auswirkt.

Eine Schwierigkeit bei der Aufstellung des Entscheidungsbaumes ergab sich im Rahmen der Recherche nach geeigneten Werten aus der Literatur. Die verwendeten Wahrscheinlichkeiten stammen aus unterschiedlichen Studien und Publikationen, sodass die Werte unter Berücksichtigung der jeweiligen Rahmenbedingungen in den verwendeten Studien betrachtet werden mussten. Entscheidenden Einfluss hat dabei die Anzahl der Stichproben, es wurden bevorzugt Studien mit möglichst großer Anzahl und damit besserer Aussagekraft verwendet. Zudem spielen epidemiologische Aspekte eine wichtige Rolle, da die

Zeckendurchseuchungsrate und damit auch die Borrelienübertragungsrate und die Anzahl an klinisch manifesten Erkrankungen gebietsabhängig stark variieren kann. Auch zur Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Erythema migrans lieferte die Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Daher wurden für einige Werte Plausibilitätsbereiche und ein bester Schätzer bestimmt, der im Entscheidungsbaumverfahren eingesetzt wurde.

## **7.2 Bewertung der Ergebnisse**

### **7.2.1 Epidemiologische Aspekte**

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeckenstich eine Lyme-Borreliose zu entwickeln, hängt entscheidend von epidemiologischen Aspekten ab. Meldedaten in Deutschland erbrachten eine mittlere Inzidenz der Erkrankung von 48,8 Fällen pro 100.000 Einwohnern (RKI 2015). Eine Meldepflicht besteht derzeit nur in Bayern und den östlichen Bundesländern (Kistemann 2012, RKI 2015). Da es sich bei den Werten um Zahlen aus Meldefällen der Lyme-Borreliose handelt, kann von einer Untererfassung der Daten ausgegangen werden. Die tatsächliche Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland und den USA wird in der Literatur auf 100 bis 150 Fälle pro 100.000 Einwohnern geschätzt (Nau et al. 2009, Nelson et al. 2015, Hofhuis et al. 2015). Es lassen sich innerhalb Deutschlands gebietsabhängige Unterschiede in der Inzidenzrate feststellen. Eine Zunahme von Norden nach Süden als auch ein Ost-West-Gefälle sind erkennbar (Kistemann 2012). In den neuesten Untersuchungen wurden die meisten Lyme-Borreliose-Fälle in Brandenburg mit 66,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern registriert, während in Sachsen-Anhalt nur 15,5 Fälle pro 100.000 Einwohnern auftraten (RKI 2015). Diese gebietsabhängigen Unterschiede in der Inzidenz spiegeln auch Untersuchungen zur Seroprävalenz von Borrelien-Antikörpern wider. In Süddeutschland ist mit 15 % bzw. 16,9 % Seroprävalenz in Bayern und Baden-Württemberg von deutlich höherem Kontakt mit infizierten Zecken auszugehen als beispielsweise in Norddeutschland, wo z.B. in Niedersachsen nur bei 2,6 % Antikörper gegen Borrelien festgestellt wurden (RKI 2012). In den USA ist bei einer Seroprävalenzrate von 4 % in endemischen Gebieten das Risiko einer Lyme-Borreliose vergleichsweise niedriger als in Hochrisikogebieten Deutschlands (Wormser et al. 2006).

Durch das gebietsabhängige Vorkommen der verschiedenen Vektoren und Borrelia-Spezies ist auch mit Unterschieden in den Manifestationen einer Lyme-Borreliose zu rechnen. Dies lässt sich durch den Organotropismus der Borrelia-Spezies erklären. In den USA existiert lediglich *B. burgdorferi sensu stricto*, welches häufig mit Arthritis assoziiert ist. In Europa

hingegen spielen weitere *Borrelia*-Spezies eine Rolle. Bei *B. afzelii* kann eine Assoziation mit gehäuftem Auftreten von ACA gerechnet werden und bei *B. garinii* mit neurologischen Manifestationen. Assoziation mit Erythema migrans besteht bei allen Genospezies (Huppertz et al. 1999).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Lyme-Borreliose zu entwickeln, weist außerdem auch eine saisonale Abhängigkeit auf. Mehr als 60 % der Fälle sind zwischen Juni und September mit einem Maximum im Juli zu erwarten (Wiling und Stark 2014).

Für das Risiko einer Lyme-Borreliose existiert eine zweigipflige Altersverteilung mit den beiden Maxima in der Altersgruppe von etwa 5 bis 9 Jahren sowie zwischen 60 und 74 Jahren (Berglund et al. 1995). Unter den Kindern sind mehr männliche Erkrankungsfälle und bei den Älteren mehr weibliche Patienten zu erwarten. Gründe hierfür könnten Unterschiede in der Freizeitgestaltung von Mädchen und Jungen sein, wobei Jungen durch Aktivitäten im Freien einer höheren Zeckenexposition ausgesetzt sind als gleichaltrige Mädchen. Der Überschuss an Frauen bei den älteren Patienten ist dagegen möglicherweise mehr auf das unterschiedliche Gesundheitsbewusstsein von Frauen und Männern zurückzuführen, wobei Frauen häufiger auch schon bei mildereren Symptomen einen Arzt konsultieren als Männer und es damit möglicherweise zu einem Beobachtungsbias kommt (Wiling und Stark 2014).

Die Berücksichtigung einiger dieser epidemiologischen Aspekte und Einschluss einer lediglich risikoexponierten Gruppe in die Untersuchungen würde die Ergebnisse im Entscheidungsbaummodell beeinflussen. Es könnte sich dabei möglicherweise unter diesen besonderen Umständen auch eine andere Strategie als geeignet herausstellen.

### **7.2.2 Übertragungswahrscheinlichkeit nach Zeckenstich**

Eine Übertragung von Borrelien nach einem stattgefundenen Zeckenstich hängt entscheidend von der Dauer des Saugaktes ab. Innerhalb von 24 Stunden kommt es nur selten zu einer Übertragung der Spirochäten. Ausschließen lässt sich eine Ansteckung bei einer Saugdauer von maximal einem Tag jedoch nicht (Kahl et al. 1998a, Alekseev et al. 1996, Korenberg et al. 1996). Nach 48 Stunden Saugdauer steigt das Risiko einer Infektion stark an und beträgt nach 72 Stunden bis zu 100 % (Burgdorfer 1989, Piesman et al. 1987, Sood et al. 1997, des Vignes et al. 2001). Eine rasche und korrekte Entfernung der Zecke trägt also entscheidend zur Verringerung der Inzidenz der Lyme-Borreliose bei (Hassler 2007).

In europäischen und russischen Studien (Maiwald et al. 1998, Korenberg et al. 1996, Heininger et al. 1993) konnten höhere Borrelienübertragungsraten bei positiv getesteten Zecken nachgewiesen werden als bei Untersuchungen in den USA (Costello et al. 1989, Shapiro et al. 1992), sodass zudem eine Abhängigkeit der Übertragungswahrscheinlichkeit von unterschiedlichen Vektoren und Genospezies der Borrelien möglich ist. So zeigten auch Untersuchungen zu Zeckeninfektionsraten der verschiedenen Vektoren, dass Unterschiede in den Zeckeninfektionsraten bestehen. *I. scapularis* ist mit 20-40 % deutlich häufiger infiziert als *I. pacificus* (0-14 %) (Wormser et al. 2006). *I. ricinus* weist eine durchschnittliche Infektionsrate von 5-35 % auf (Nau et al. 2009). Untersuchungen in Hochrisikogebieten lieferten Werte bis 55 % (RKI 2012). Das Risiko einer Borrelieninfektion hängt außerdem davon ab, ob eine Nymphe oder eine adulte Zecke vorliegt. Obwohl die Adulten höhere Infektionsraten aufweisen, ist das Übertragungsrisiko bei Stich durch eine Nymphe am größten (Matuschka und Spielman 1993). Die Adulten werden durch ihre Größe eher erkannt und entfernt als die kleineren Nymphen (Falco et al. 1999, Logar et al. 2002). Diese werden zu 65,9 % frühestens nach 24 Stunden oder später entfernt, wohingegen nur 38,3 % der Adulten nach 24 Stunden nicht entdeckt werden (Huegli et al. 2011). Die durchschnittliche Saugdauer einer Adulten beträgt etwa 10 Stunden, bei einer Nymphe sind es rund 30 Stunden (Nadelman et al. 2001, Wormser et al. 2006).

### **7.2.3 Erythema migrans-Rate nach Zeckenstich**

Studien zeigten, dass bei einer infizierten Zecke mit einer Saugdauer von > 72 Stunden eine Übertragung der Spirochäten in nahezu 100 % der Fälle stattfindet (Magid et al. 1992). Entscheidend ist jedoch, dass eine Borrelienübertragung nicht mit einer Infektion gleichgesetzt werden kann. Es bestehen also nach einem Stich durch eine infizierte Zecke folgende Möglichkeiten: Es kommt zu einer Manifestation der Lyme-Borreliose, die sich mit Erythema migrans oder ohne äußern kann, es kommt zu einer asymptomatischen Serokonversion oder der Patient bleibt klinisch und serologisch unauffällig.

Die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Erythema migrans in Abhängigkeit von der jeweiligen Zeckeninfektionsrate wurden in den Entscheidungsbaummodellen folgendermaßen festgelegt: In der Literatur finden sich Werte zwischen 0,3 % (Maiwald et al. 1998, Nau et al. 2009, RKI 2012) und 5,2 % (Huegli et al. 2011) für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Erythema migrans nach Zeckenstich. Diese Werten stellen auch den festgelegten Plausibilitätsbereich dar. Die im Entscheidungsbaum verwendeten Werte bewegen sich

zwischen 0,7 % bei niedriger (eigene Schätzung basierend auf den Werten bei hoher bzw. mittlerer Zeckeninfektionsrate) und 5,2 % bei hoher Zeckeninfektionsrate (Huegli et al. 2011). Ein plausibler Wert für die Wahrscheinlichkeit eines Erythema migrans bei einer Zeckeninfektionsrate von 5 % konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Daher wurde dieser Wert mittels Schätzung aus den Werten der anderen beiden Entscheidungsbaummodelle bestimmt. Im Basismodell unter mittlerer Zeckeninfektionsrate von 20 % wird eine Erythema migrans-Rate von 2,6 % (Hofhuis et al. 2013) angenommen.. Für das Entscheidungsbaumverfahren wurden Werte aus der Literatur gewählt, die möglichst gut mit der im Modell angenommenen Zeckeninfektionsrate übereinstimmen.

Eine Rolle spielt auch die Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Erythema migrans. In der Literatur finden sich Werte zwischen 75 % (Sprong et al. 2013) und 95,4 % (Wilking und Stark 2014). Als plausibler Wert wurde im Entscheidungsbaumverfahren durchgehend von einer Wahrscheinlichkeit von 89 % für das Auftreten eines Erythema migrans bei einer Infektion mit Borrelien ausgegangen (Huppertz et al. 1999). Je höher die Manifestationsrate der Lyme-Borreliose als Erythema migrans angenommen wird, desto mehr richtig behandelte Fälle sind im Entscheidungsbaummodell zu erwarten, da davon ausgegangen wird, dass alle Erythema migrans-Fälle, also 100 %, richtig erkannt und therapiert werden, wohingegen die Lyme-Borreliose-Fälle, die sich nicht durch ein Erythema migrans äußern, im Entscheidungsbaummodell nur zu 50 % erkannt werden.

#### **7.2.4 Bedeutung der Serologie**

Im Entscheidungsbaummodell wird eine serologische Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf eine Lyme-Borreliose ohne typische Hautmanifestation in Form eines Erythema migrans vorgenommen. Eine routinemäßige Serologie nach einem Zeckenstich oder zur Bestätigung eines Erythema migrans wird nicht empfohlen (Hofhuis et al. 2013). Es wird in frühen Stadien der Lyme-Borreliose von einer Sensitivität der Serologie von 20 bis 80 %, je nach Dauer der Infektion, ausgegangen (Kaiser et al. 2011). Die Sensitivität im Frühstadium einer Infektion ist also zu niedrig, um daraus Konsequenzen für weiteres therapeutisches Vorgehen ableiten zu können (Feder et al. 2006).

Nach einem Zeckenstich besteht außerdem die Möglichkeit einer asymptomatischen Serokonversion, die keiner Behandlung bedarf. Entscheidend ist, dass es deutlich häufiger zu einer Serokonversion als zu einer tatsächlichen Manifestation der Lyme-Borreliose kommt.

So bleiben über 80 %, die einen positiven Antikörperbefund entwickeln, symptomfrei (Nahimana et al. 2004). In der Schweiz konnte eine hohe Serokonversionsrate von 8,1 % und eine Lyme-Borreliose bei lediglich 2,2 % nachgewiesen werden (Fahrer et al. 1991). Andere Untersuchungen lieferten eine Serokonversion bei 4,5 % der Probanden nach einem Zeckenstich, wovon nur 0,8 % tatsächlich erkrankten (Nahimana et al. 2004). Studien aus Deutschland berichten von einer mittleren Serokonversionsrate von 4 bis 5,6 % (Maiwald et al. 1998). Eine weitere Untersuchung einer Risikopopulation geht von 5 bis 7 % aus (Rath et al. 1996). Es wird auch von niedrigeren Serokonversionsraten berichtet, z.B. 0,9 % in einer Hochrisikogruppe in den Niederlanden (Vos et al. 1994). Es existieren auch Studien, in denen die Wahrscheinlichkeit einer asymptomatischen Serokonversion mit 1,6 % geringer ist als die Entwicklung einer Lyme-Borreliose, die bei 6,6 % der Probanden festgestellt wurde (Huegli et al. 2011). Ein Vergleich der Serokonversionsraten aus verschiedenen Studien ist nicht uneingeschränkt möglich. Die Studien unterscheiden sich beispielsweise in den Auswahlkriterien der Probanden, den angewandten serologischen Testverfahren und der Dauer des Beobachtungszeitraums (Nahimana et al. 2004). Dieser ist deswegen entscheidend, da sich Spätmanifestationen der Infektion auch erst Jahre nach einem Zeckenstich, z.B. in Form einer Arthritis, entwickeln können (Steere et al. 1986). Teilweise ist also der Beobachtungszeitraum nicht lange genug, um Aussagen über den Zusammenhang einer Serokonversion mit späten Manifestationen der Lyme-Borreliose treffen zu können (Nahimana et al. 2004, Huegli et al. 2011). Im Entscheidungsbaummodell wird davon ausgegangen, dass etwa 50 % der Lyme-Borreliose-Fälle ohne Erythema migrans erkannt werden, da es plausibel erscheint, dass in manchen Fällen das Testverfahren ein falsches Ergebnis liefert, die Manifestation nicht erkannt wird und damit keine Serologie durchgeführt wird oder dass eine Spätmanifestation nicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes auftritt.

Der Nutzen der Serologie stellt sich anders bei späteren Manifestationen dar, wo die Sensitivität bis zu 100 % beträgt (Kaiser et al. 2011). Sie ist damit das diagnostische Mittel der Wahl bei Verdacht auf eine spätere Manifestation der Lyme-Borreliose bzw. ohne Auftreten eines Erythema migrans (Wilske und Fingerle 2000).

### **7.2.5 Nutzen der Antibiotika-Prophylaxe und Bewertung der NNT**

Der Nutzen der prophylaktischen Gabe von Antibiotika nach einem Zeckenstich wird in der Literatur kontrovers betrachtet. Es existieren Studien, in denen der Stellenwert der Antibiotika-Prophylaxe untersucht und in Erwägung gezogen wurde (Warshafsky et al. 2010,



Nadelman et al. 2001, Wormser et al. 2006, Magid et al. 1992), jedoch wird in den aktuellen Empfehlungen des RKI unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiken nicht zu einer prophylaktischen Gabe von Antibiotika nach einem Zeckenstich geraten.

In Deutschland ist die aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise nach einem Zeckenstich die rein klinische Beobachtung ohne prophylaktische Gabe von Antibiotika (RKI 2007). Wird nach einem Zeckenstich gründlich auf das Auftreten von Symptomen einer Infektion geachtet und besonders die Einstichstelle im Hinblick auf die Möglichkeit eines Erythema migrans kontrolliert, ist eine Prophylaxe nicht nötig (Rahn und Malawista 1991). Nahimana et al. gehen von einem geringen Risiko von 0,8 % aus, eine Lyme-Borreliose zu entwickeln, und empfehlen daher ebenso keine Antibiotika-Prophylaxe, sondern eine antibiotische Therapie bei Auftreten von Symptomen (Nahimana et al. 2004). Laut Costello et al. ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Antibiotika-Gabe im Vergleich zur Placebo-Gabe in etwa gleich. Es entwickelten ebenso viele Probanden in der Placebo-Gruppe ein Erythema migrans wie in der Antibiotika-Gruppe eine unerwünschte Nebenwirkung in Form einer Allergie auftrat. Eine Prophylaxe nach Zeckenstich wird auch hier unter Berücksichtigung der niedrigen Lyme-Borreliose-Rate von etwa 3,4 % bei einer im Vergleich deutlich höheren Zeckeninfektionsrate von 29 % nicht empfohlen (Costello et al. 1989).

Es existieren Studien, deren Autoren die Durchführung einer Antibiotika-Prophylaxe nach einem Zeckenstich in Erwägung ziehen. In der Metaanalyse von Warshafsky et al. wird eine Antibiotika-Prophylaxe unter Berücksichtigung der Saugdauer der Zecke befürwortet. Die Autoren beschreiben, dass durch die Prophylaxe in nahezu allen Fällen eine Manifestation der Lyme-Borreliose verhindert werden kann. Unter Antibiotika-Gabe entwickelten 0,2 % eine Lyme-Borreliose nach einem Zeckenstich während in der Placebo-Gruppe bei 2,2 % eine Infektion manifest wurde. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 2 % und einer relativen Risikoreduktion bzw. Erfolgsrate der Antibiotika-Prophylaxe von 91 %. (Warshafsky et al. 2010). Auch Nadelman et al. befürworten eine Antibiotika-Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden nach Entfernung der Zecke. Es wird von einer Effektivität der Antibiotika-Gabe von 87 % ausgegangen. Nach Prophylaxe-Gabe entwickelten 0,4 % ein Erythema migrans, während unter Placebo-Gabe bei 3,2 % eine Hautmanifestation auftrat (Nadelman et al. 2001). In anderen Untersuchungen wurde eine Effektivität der Antibiotika-Prophylaxe von 100 % zur Verhinderung einer Infektion mit Borrelien bestimmt (Agre und Schwartz 1993, Shapiro et al. 1992, Costello et al. 1989). Jedoch muss dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der wenigen Studienteilnehmer und Lyme-Borreliose-Fällen kritisch

betrachtet werden (Warshafsky et al. 2010). Andere Autoren haben aufgrund ihrer Studienergebnisse nahegelegt, dass eine routinemäßige Antibiose indiziert sein könnte, wenn die Wahrscheinlichkeit mindestens 3,6 % beträgt, nach einem Zeckenstich an einer Lyme-Borreliose zu erkranken (Magid et al. 1992). Auch in den Leitlinien der Infectious Disease Society of America (IDSA) wird eine Antibiotika-Prophylaxe bei Erfüllung verschiedener Kriterien befürwortet. So muss die entfernte Zecke als eine *I. scapularis* (Adulte oder Nymphe) identifiziert werden können, deren Saugakt für mindestens 36 Stunden stattgefunden hat. Zudem muss gewährleistet sein, dass die Antibiose innerhalb von 72 Stunden nach Entfernung der Zecke begonnen werden kann und die Infektionsrate der Zecken in dem jeweiligen Gebiet mindestens 20 % beträgt (Wormser et al. 2006).

Für eine antibiotische Prophylaxe steht jedoch kein unbegrenztes Zeitfenster zur Verfügung, um einen Nutzen daraus erzielen zu können. Im Tiermodell zeigte sich eine Prophylaxe innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung der Zecke, wobei 74 % der Versuchstiere vor einer Infektion geschützt werden konnten, deutlich effektiver als nach 24 Stunden, wobei nur 47 % der Tiere vor einer Erkrankung bewahrt werden konnten. Eine Antibiotika-Gabe nach zwei Tagen zeigte keinerlei Nutzen. Auch wenn Ergebnisse aus Tiermodellen nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden können, scheint auch für den Menschen eine Prophylaxe nur dann wirksam zu sein, wenn sie möglichst frühzeitig durchgeführt wird (Piesman und Hojgaard 2012).

Es sollte berücksichtigt werden, dass eine Gabe von Antibiotika jedoch immer auch ein mögliches Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen mit sich bringt. In einer Untersuchung zur antibiotischen Prophylaxe nach Zeckenstich konnten in der Gruppe der mit Doxycyclin Behandelten bei 30,1 % Nebenwirkungen beobachtet werden, während unter Placebo-Gabe 11,1 % über unerwünschte Medikamentenwirkungen berichteten. Die häufigsten Begleiterscheinungen der medikamentösen Prophylaxe waren Übelkeit und Erbrechen (Nadelman et al. 2001). Unter Amoxicillin-Gabe konnte bei 4 % die Entwicklung einer allergischen Hautreaktion beobachtet werden, während bei nur 2 % eine Manifestation der Lyme-Borreliose verhindert werden konnte. Es besteht zudem unter der Gabe von Antibiotika die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion. Diese tritt jedoch nur in seltenen Fällen auf (Warshafsky et al. 2010).

Entscheidend ist, dass auch unter prophylaktischer Gabe von Antibiotika die Beobachtung der Einstichstelle auf ein mögliches Auftreten von Symptomen einer Manifestation der Lyme-Borreliose nötig ist, da eine Prophylaxe nicht zu 100 % Schutz vor einer Infektion bietet

(Warshafsky et al. 2010). Die Lyme-Borreliose ist außerdem, besonders bei früher Behandlung im Falle des Auftretens von Symptomen, eine Erkrankung mit sehr guter Prognose (Wormser et al. 2006). Zudem ist das Risiko für schwerwiegendere Spätfolgen einer Lyme-Borreliose sehr gering (Warshafsky et al. 2010).

Die NNT (number needed to treat) bestimmt im Hinblick auf die Strategie der Antibiotika-Prophylaxe, wie viele Probanden nach einem Zeckenstich eine Einmalgabe eines Antibiotikums erhalten müssen, um einen Fall einer Borrelieninfektion zu verhindern, der durch rein klinische Beobachtung unentdeckt geblieben wäre. Mithilfe der Darstellung der Entscheidungsbaummodelle mit absoluten Zahlen wurden die Werte der NNT für die prophylaktische Antibiotika-Gabe bestimmt (vgl. Tab. 12,13 und 14). Diese bewegen sich zwischen 1.000 unter hoher, 2.500 unter mittlerer und 20.000 unter niedriger Borreliose-Prävalenz. In der Literatur finden sich deutlich niedrigere Werte der NNT. Wormser et al. gehen von einer NNT von 36 aus, die auf 12 verringert werden könne, wenn eine Prophylaxe nur bei gefüllter Zecke stattfindet (Wormser et al. 2006). Nadelman et al. beschreiben eine NNT von 51 (Nadelman et al. 2001). Auch Warshafsky et al. gehen von einer ähnlichen NNT für die prophylaktische Antibiotika-Gabe von 49 aus (Warshafsky et al. 2010). Unter Berücksichtigung, dass eine Prophylaxe nur bei gefüllter Zecke stattfindet, könne die NNT bis auf 11 reduziert werden (Nadelman et al. 2001). Dies spiegelt wiederum den Zusammenhang des Risikos einer Borrelienübertragung in Abhängigkeit von der Saugdauer der Zecke wider, welches nach 72 Stunden am größten ist und damit eine Infektion nach kürzerer Saugdauer auch in Hochrisikogebieten selten ist (Sood et al. 1997, Nadelman et al. 2001, Warshafsky et al. 2010).

Eine Ursache für die hohen NNT-Werte im Entscheidungsbaummodell im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen NNT-Zahlen könnte darin liegen, dass im Entscheidungsbaumverfahren davon ausgegangen wird, unter klinischer Beobachtung 100 % der Lyme-Borreliose-Fälle mit Erythema migrans richtig zu erkennen und erfolgreich zu therapieren, während in der Gruppe der Antibiotika-Prophylaxe auch Lyme-Borreliose-Fälle angenommen werden, die trotz Antibiotika auftreten. In der klinischen Praxis werden jedoch auch Fälle auftreten, bei denen ein Erythema migrans nicht entdeckt wird oder die medikamentöse Therapie nicht den gewünschten Erfolg bringt. So bleiben laut Magid et al. bis zu 30 % der Erythema migrantia unentdeckt und die Patienten erhalten keine Therapie (Magid et al. 1992). Unter Studienbedingungen, die mit genauer Beobachtung der Probanden auf Entwicklung möglicher Symptome einer Infektion einhergehen, kann jedoch davon

ausgegangen werden, dass zumindest ein Erythema migrans, welches in der Regel einfach zu diagnostizieren ist, auch erkannt und entsprechend therapiert wird (Warshafsky et al. 2010).

Bei der Interpretation und Vergleichen von NNT-Werten sind außerdem die Rahmenbedingungen der jeweiligen Untersuchungen entscheidend. Dazu gehören unterschiedliche Erkrankungswahrscheinlichkeiten durch gebietsabhängige Risiken, verschiedene Behandlungsmethoden, die Dauer des Beobachtungszeitraums sowie die Endpunkte der jeweiligen Studien. Unterscheiden sich Untersuchungen in einem oder mehreren dieser Punkte, kann dies eine Erklärung sein, warum sich NNT-Werte möglicherweise stark unterscheiden (Ke 2006).

### **7.2.6 Nutzen der Zecken-PCR und Bewertung der NNT**

Im dargestellten Entscheidungsbaummodell wird nach positivem Zecken-PCR-Resultat bei 4 % unter angenommener mittlerer Zeckeninfektionsrate von 20 % eine tatsächliche Manifestation der Lyme-Borreliose erwartet (Fingerle et al. 2005), unter hoher Zeckeninfektionsrate von 35 % sind es 6,6 % (Huegli et al. 2011) und bei 5 % Zeckeninfektionsrate wird bei etwa 1 % (eigene Schätzung aus den Werten bei mittlerer und hoher Zeckeninfektionsrate basierend auf Bildung des Mittelwerts für 5 % Zeckeninfektionsrate) eine Erkrankung manifest. In der Literatur bewegen sich die Werte für eine Lyme-Borreliose nach positivem Zecken-PCR-Ergebnis je nach Zeckeninfektionsrate zwischen 1,6 % in Schweden (Fryland et al. 2011), etwa 4 % in Deutschland (Fingerle et al. 2005), 4,4 % in den Niederlande (Hofhuis et al. 2013) und 6,6 % in der Schweiz (Huegli et al. 2011). Es werden auch deutlich höhere Werte einer Lyme-Borreliose nach positivem PCR-Ergebnis von 12,3 % in Russland sowie 26,7 % in Heidelberg und Stuttgart beschrieben (Maiwald et al. 1998).

Nach negativem PCR Resultat wird im Entscheidungsbaummodell bei etwa 1,3 % unter mittlerer Zeckeninfektionsrate von 20 % ein Auftreten eines Erythema migrans erwartet (eigene Schätzung basierend auf Bildung des Mittelwerts der Ergebnisse von Maiwald et al. und Hofhuis et al., welche von einer Zeckeninfektionsrate von 11,3 % bzw. 29,3 % ausgehen (Maiwald et al. 1998, Hofhuis et al. 2013)), unter hoher Zeckeninfektionsrate von 35 % sind es 3,2 % (Huegli et al. 2011) und bei niedriger Infektionsrate von 5 % etwa 0,4 % (eigene Schätzung aus den Werten bei mittlerer und hoher Zeckeninfektionsrate basierend auf Bildung des Mittelwerts für 5 % Zeckeninfektionsrate). In der Literatur bewegen sich die

Raten eines Erythema migrans nach negativer Zecken-PCR je nach gebietsabhängiger Zeckeninfektionsrate zwischen 0,4 % in Schweden (Fryland et al. 2011), etwa 2 % in Deutschland und den Niederlande (Hofhuis et al. 2013, Fingerle et al. 2005) und 3,2 % in der Schweiz (Huegli et al. 2011).

Die in der Literatur beschriebenen Wahrscheinlichkeiten wurden so eingesetzt, wie sie in den Modellen am plausibelsten erscheinen. Gab es für bestimmte Wahrscheinlichkeiten keine geeigneten Werte aus der Literatur, wurden mithilfe der bereits vorhandenen Werte Schätzungen gemacht bzw. Mittelwerte bestimmt. So lieferten aktuelle Studien unter anderem keine Angaben zu Erythema migrans-Raten nach negativ getesteter Zecke bei hoher und niedriger Zeckeninfektionsrate von etwa 35 % bzw. 5 %.

Eine exakte Bestimmung der Wahrscheinlichkeiten ist schwierig, es kann weder die gebietsabhängige Zeckeninfektionsrate genau vorhergesagt werden noch die genaue Anzahl an Erkrankungsfällen. In verschiedenen Studien kommen unterschiedliche Diagnosekriterien zum Einsatz und es bestehen bedeutende Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen, weshalb die Zahlen für erkannte Erkrankungsfälle von Studie zu Studie variieren. Auch die Testverfahren können in verschiedenen Untersuchungen Unterschiede in der Sensitivität aufweisen. Zudem wurden die Studien in verschiedenen Gebieten durchgeführt, wo weitere Einflussfaktoren wie unterschiedliche Vektoren und Genospezies der Borrelien sowie Umweltfaktoren und Expositionshäufigkeit eine Rolle spielen können.

In der Auswertung der PCR-Ergebnisse ist ein wichtiger Aspekt, dass ein positives Ergebnis der PCR nicht auf eine auch tatsächlich stattgefundene Übertragung der Spirochäten schließen lässt. Wichtig ist die Abhängigkeit des Risikos einer Übertragung von der Dauer des Saugakts der Zecke. So konnte in einer Studie, in der die Zeckeninfektionsrate 29 % beträgt, eine Erythema migrans-Rate von 2,6 % nachgewiesen werden. Bei 57 % der Probanden betrug die Dauer des Saugakts weniger als 24 Stunden (Hofhuis et al. 2013). In einer weiteren Untersuchung, wo 84 % über eine Saugdauer von weniger als 24 Stunden berichteten, war das Risiko einer Lyme-Borreliose nur 0,7 %. Allerdings wurde hier auch eine etwas geringere Zeckeninfektionsrate von 20 % angenommen (Jacobs et al. 2008).

Es besteht bei Übertragung von Borrelien durch einen Zeckenstich auch die Möglichkeit einer asymptomatischen Infektion, sodass trotz positivem PCR-Resultat und tatsächlich stattgefundener Übertragung der Spirochäten keine Therapie nötig ist. In der Literatur werden Raten von asymptomatischer Serokonversion nach Stich durch eine PCR-positive Zecke von

1,6 % (Huegli et al. 2011), 5,9 % (Hofhuis et al. 2013) bis 6,3 % (Fryland et al. 2011) beschrieben.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass ein negatives PCR-Ergebnis eine Infektion mit Borrelien nicht ausschließen lässt (Maiwald et al. 1998). Auch wenn in der entfernten Zecke keine Spirochäten-DNA nachgewiesen werden kann, ist ein Vorhandensein der Borrelien sowie eine stattgefunden Übertragung dennoch möglich. Erklärungen für falsch negative Ergebnisse der Zecken-PCR sind zum Beispiel eine fast vollständige Übertragung der Borrelien auf den Wirt während des Saugaktes, sodass nach Entfernen zu wenig DNA-Material in der Zecke vorhanden ist, um einen positiven Nachweis von DNA zu erreichen. Es ist zudem möglich, dass der PCR-Zyklus durch Faktoren aus dem Blut inhibiert wird, wodurch die Sensitivität der Untersuchung nach stattgefundenem Saugakt beeinträchtigt wird (Nahimana et al. 2004). Verschiedene Studien konnten eine geringere Rate an borrelieninfizierten Zecken bei Untersuchung nach stattgefundenem Saugakt nachweisen als bei Zecken, die ohne vorherige Blutmahlzeit untersucht wurden (Nahimana et al. 2004, Robertson et al. 2000).

Ist bei negativer Zecken-PCR dennoch eine Lyme-Borreliose nachzuweisen, muss auch an einen weiteren unentdeckt gebliebenen Zeckenstich gedacht werden. Zeckenstiche werden aufgrund der geringen Größe der Vektoren häufig nicht bemerkt. Ein weiterer Grund ist, dass der Zeckenstich in der Regel kaum schmerzhaft ist (Nahimana et al. 2004). Die Möglichkeit weiterer unentdeckter Zeckenstiche erklärt, warum auch bei negativem Zecken-PCR-Resultat Fälle von asymptomatischer Serokonversion nachgewiesen werden können. In der Literatur bewegen sich diese Werte um 2,5 % (Huegli et al. 2011, Fryland et al. 2011). Untersuchungen zeigten, dass über ein Drittel der Patienten mit einer Lyme-Borreliose keinen Zeckenstich bemerkten (Hofhuis et al. 2013) und bei knapp einem Fünftel mehr als ein Zeckenstich nachgewiesen werden kann (Nadelman et al. 2001, Hofhuis et al. 2013).

Die NNT (number needed to test) bestimmt im Hinblick auf die Zecken-PCR-Untersuchung, wie viele Zecken mittels PCR untersucht werden müssten, um einen Fall einer Borrelieninfektion zu verhindern, der durch rein klinische Beobachtung unentdeckt geblieben wäre. In den Entscheidungsbaummodellen wurden folgende Werte der NNT bestimmt: Diese bewegen sich zwischen 588 unter hoher, 1.176 unter mittlerer und 4.000 unter niedriger Borreliose-Prävalenz. Studien, die sich mit dem NNT-Prinzip im Hinblick auf die Untersuchung von Zecken mittels PCR befassen, existieren in der aktuellen Literatur nicht. Ein Vergleich mit bereits durchgeführten Auswertungen ist daher nicht möglich. Eine Möglichkeit zur Auswertung des NNT-Prinzips ist eine Beurteilung unter Berücksichtigung

der verursachten Kosten. Zecken-PCR-Untersuchungen werden von verschiedenen Labors angeboten und kosten in der Regel etwa 35 Euro (Medizinisches Labor Bremen). Geht man unter mittlerer Zeckeninfektionsrate von 20 % davon aus, dass die NNT 1.176 beträgt, so ist mit 41.160 Euro ( $1176 * 35$  Euro) Ausgaben zu rechnen, um einen Fall Lyme-Borreliose zu verhindern, der ohne PCR nicht entdeckt worden wäre. Die Sensitivitätsanalyse bringt folgende Ergebnisse: Unter hoher Zeckeninfektionsrate von 35 % und einer NNT 588 ist mit Kosten in Höhe von 20.580 Euro ( $588 * 35$  Euro) zu rechnen, bei niedriger Zeckeninfektionsrate von 5 % und einer NNT von 4.000 betragen die Kosten 140.000 Euro ( $4000 * 35$  Euro), um einen Erkrankungsfall zu verhindern, der ohne PCR unentdeckt geblieben wäre. Die Zecken-PCR-Untersuchung ist eine Leistung, die nicht von den Kassen übernommen wird. Der Patient muss diese also selbst bezahlen (Medizinisches Labor Bremen).

Es existiert eine Studie, in der die Kosten der stationären Therapie der Lyme-Borreliose untersucht wurden. Es wurden Ausgaben in Höhe von 2.843 Euro für einen erwachsenen Patienten pro stationärem Aufenthalt bei einer mittleren Verweildauer von neun Tagen errechnet. Insgesamt werden pro Jahr mehr als 23 Millionen Euro für die stationäre Therapie der Lyme-Borreliose ausgegeben, hinzu kommen indirekte Kosten durch Produktivitätsausfall, die mehr als sieben Millionen Euro betragen (Lohr et al. 2015).

Die Kosten einer stationären Therapie (2.843 Euro) sind also deutlich geringer als die Ausgaben, die nötig sind, um einen Fall der Lyme-Borreliose zu verhindern (41.160 Euro bei mittlerer, 20.580 Euro bei hoher und 140.000 Euro bei niedriger Zeckeninfektionsrate). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Fälle, die durch die PCR entdeckt werden, nicht zwingend stationär zu behandeln sein müssen. Es können auch erkrankte Patienten aufgedeckt werden, die unter ambulanten Bedingungen mit einer einfachen und kostengünstigen antibiotischen Therapie behandelt werden können. Außerdem ist die PCR auch nicht zu 100 % sensitiv und es verbleiben trotz PCR-Untersuchung der Zecke noch Lyme-Borreliose-Patienten, die nicht erkannt werden. Sicherlich ist eine unerkannte und behandlungspflichtige Lyme-Borreliose für den betroffenen Patienten unerfreulich. Da diese jedoch durch die Zecken-PCR nicht in jedem Fall vermieden werden können, scheint im Hinblick auf die entstehenden Kosten durch die Zecken-PCR eine solche Untersuchung nicht sinnvoll.

Die NNT wurde in dem dargestellten Entscheidungsbaummodell mithilfe von Inzidenzwerten bestimmt, es wurde also untersucht, wie viele Fälle der Infektion nach positivem bzw. negativem PCR-Ergebnis auftreten und wie viele davon erkannt und therapiert werden. Die

Bestimmung der NNT kann auch basierend auf absoluten Risiken, wie beispielsweise der mittleren Überlebenszeit, erfolgen. In den meisten randomisierten kontrollierten Studien werden NNT-Werte mithilfe der mittleren Überlebenszeiten bestimmt. In dem verwendeten Entscheidungsbaummodell ist jedoch die Bestimmung basierend auf Inzidenzwerten gerechtfertigt, da die Lyme-Borreliose eine Erkrankung mit geringem Risiko ist, die Infektion in der Regel nicht mit einer Einschränkung der Lebenserwartung einhergeht und durch eine Therapie gute Behandlungseffekte erzielt werden können (Bender et al. 2013).



## 8 Schlussfolgerungen

Betrachtet man die Häufigkeit der günstigen und ungünstigen Ausgänge der jeweiligen Vorgehensweisen nach einem stattgefundenen Zeckenstich, so schneidet die klinische Beobachtung mit den wenigsten unbehandelten Lyme-Borreliose-Fällen am besten ab. Das angewandte Entscheidungsbaummodell bestätigt damit das in der Literatur am häufigsten favorisierte Vorgehen, nach einem Zeckenstich nur zu behandeln, wenn klinische Symptome auftreten und keine zusätzlichen Testverfahren durchzuführen. Eine Empfehlung zur routinemäßigen Antibiotika-Prophylaxe, wie sie in der Literatur teilweise bei Erfüllung bestimmter Kriterien in Erwägung gezogen wird, kann aus dem Modell nicht abgeleitet werden. Es werden zwar beinahe alle Fälle einer tatsächlichen Manifestation der Lyme-Borreliose verhindert, jedoch findet in den meisten Fällen eine unnötige Behandlung statt, da die Übertragungsrate der Borrelien und die Wahrscheinlichkeit, eine behandlungsbedürftige Lyme-Borreliose-Infektion zu entwickeln, insgesamt eher gering ist. Auch bei hoher Zeckeninfektionsrate sprechen die Ergebnisse im Entscheidungsbaummodell nicht für die Befürwortung einer prophylaktischen Antibiotikagabe. Auch die berechneten NNT-Werte führen zu einer Ablehnung dieser Strategie. Aus den Entscheidungsbaummodellen kann gleichermaßen auch nicht die routinemäßige PCR-Untersuchung von entfernten Zecken auf borreliale Sequenzen empfohlen werden. Der Nutzen dieser Strategie ist durch die im Modell kleinste Anzahl an richtig diagnostizierten und therapierten Lyme-Borreliose-Fällen mit gleichzeitig einem relativ großen Prozentsatz an unnötigen Behandlungen als gering zu bewerten. Bei positivem PCR-Ergebnis liegt bei lediglich 0,75 % bei 20 % Zeckeninfektionsrate, 2,2 % bei 35 % bzw. 0,05 % bei 5 % Zeckeninfektionsrate tatsächlich eine Lyme-Borreliose vor, die auch antibiotisch behandelt werden muss. Unnötigerweise eine Therapie bei positiver Zecken-PCR erhalten hingegen 18 % der Patienten unter mittlerer Zeckeninfektionsrate, 30,7 % unter hoher und 4,65 % unter niedriger Zeckeninfektionsrate. Auch die bestimmten hohen NNT-Werte (1.176, 588 und 4.000 je nach Zeckeninfektionsrate) lassen eine routinemäßige Zecken-PCR-Untersuchung ablehnen. Betrachtet man zudem die hohen Ausgaben, die nötig sind, um einen Fall von Lyme-Borreliose verhindern zu können, der ohne PCR nicht entdeckt worden wäre (41.160 Euro bei 20%, 20.580 Euro bei 35 % und 140.000 Euro bei 5 % Zeckeninfektionsrate), so stehen die Kosten im Verhältnis zu dem daraus resultierenden Nutzen weitaus größer. Die Diagnostik mittels Serologie und Therapie einer tatsächlichen Lyme-Borreliose-Erkrankung verursacht im Gegensatz dazu weitaus weniger Kosten und ist in den meisten Fällen erfolgreich.

In den Entscheidungsbaummodellen erwiesen sich also unter den angenommen Bedingungen weder die Strategie der prophylaktischen Antibiotikagabe noch die Zecken-PCR-Untersuchung im Vergleich zur rein klinischen Beobachtung nach einem Zeckenstich als günstige Methoden, eine Lyme-Borreliose zu verhindern bzw. richtig zu diagnostizieren und zu behandeln. Es wurden jedoch außer den angenommen unterschiedlichen Zeckeninfektionsraten keine weiteren Rahmenbedingungen berücksichtigt. Eine Möglichkeit wäre, das Entscheidungsbaumverfahren unter Berücksichtigung von Kriterien, die eine Lyme-Borreliose wahrscheinlich machen, durchzuführen. In Betracht kommen dabei neben einer hohen Zeckeninfektionsrate z. B. eine lange Saugdauer der Zecke oder ein gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Zeckenstiche. Möglicherweise kann dann unter diesen besonderen Bedingungen ein anderes strategisches Vorgehen als die rein klinische Beobachtung nach einem Zeckenstich sinnvoll erscheinen.

## 9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agre F, Schwartz R. 1993. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child*, 147 (9):945-947.
- Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. 2005. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*, 18 (3):484-509.
- Alekseev AN, Burenkova LA, Vasilieva IS, Dubinina HV, Chunikhin SP. 1996. Preliminary studies on virus and spirochete accumulation in the cement plug of ixodid ticks. *Exp Appl Acarol*, 20 (12):713-723.
- Baier P. 2008. *Praxishandbuch Controlling*. München, 169-271.
- Bamberg G, Coenenberg AG, Krapp M. 2008. *Betriebswirtschaftliche Entscheidungslehre*. München, 242.
- Bannwarth A. 1941. Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und Rheumatismus verus. *Arch Psychiatr Nervenkr* 113:284-376.
- Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA. 1983. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med*, 308 (13):740-742.
- Bender R, Kromp M, Kiefer C, Sturtz S. 2013. Absolute risks rather than incidence rates should be used to estimate the number needed to treat from time-to-event data. *J Clin Epidemiol*, 66 (9):1038-1044.
- Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. 1992. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol*, 30 (2):359-361.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. 1995. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*, 333 (20):1319-1327.
- Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. 2008. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc*, 83 (5):566-571.
- British Infection Association. 2011. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: A position statement by the British Infection Association. *Journal of Infection* (2011) 62:329-338.
- Burgdorfer W. 1989. Vector/host relationships of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Rheum Dis Clin North Am*, 15 (4):775-787.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. 1982. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216 (4552):1317-1319.
- Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr. 1989. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis*, 159 (1):136-139.
- Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. 2015. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol*.
- des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC, 3rd, Fish D. 2001. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis*, 183 (5):773-778.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel entzündliche und erregerebedingte Krankheiten. Neuroborreliose. [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/030-0711\\_S1\\_Neuroborreliose\\_2012\\_verlaengert.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0711_S1_Neuroborreliose_2012_verlaengert.pdf) [zuletzt aufgerufen am 21.07.2016].
- Dodel R, Siebert U, Wasem J. 2010. Gesundheitsökonomische Bewertungen. In: Riederer, P.F., Laux, G. *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie Ein Therapiehandbuch*. Wien: Springer, 557-573.

- Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. 1991. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med*, 115 (7):533-539.
- ESCMID Tick tests for the detection of *Borrelia* are not recommended by the ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis (ESGBOR).  
[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research\\_Projects/ESGBOR/Tick\\_tests\\_discouragement\\_ESGBOR2013.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/ESGBOR/Tick_tests_discouragement_ESGBOR2013.pdf) [zuletzt aufgerufen am 21.07.2016].
- Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. 1998. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol*, 14 (2):117-123.
- Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. 1991. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis*, 163 (2):305-310.
- Falco RC, McKenna DF, Daniels TJ, Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Wormser GP. 1999. Temporal relation between *Ixodes scapularis* abundance and risk for Lyme disease associated with erythema migrans. *Am J Epidemiol*, 149 (8):771-776.
- Feder HM, Jr., Abeles M, Bernstein M, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM. 2006. Diagnosis, treatment, and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis. *Clin Dermatol*, 24 (6):509-520.
- Fineberg HV. 1980. Decision trees: construction, uses, and limits. *Bull Cancer*, 67 (4):395-404.
- Fingerle V, Wilske B, Busch U, Essbauer S, Herrmann M, König A, Leonhard S, Pfister K, Stocker U. 2005. Abschlussbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme - Borreliose" im Rahmen der "Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv".
- Frank C, Faber M, Hellenbrand W, Wilking H, Stark K. 2014. [Important vector-borne infectious diseases among humans in Germany. Epidemiological aspects]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57 (5):557-567.
- Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. 2011. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis*, 15 (3):e174-181.
- Garin C, Bujadoux A. 1993. Paralysis by ticks. 1922. *Clin Infect Dis*, 16 (1):168-169.
- Grünig R, Kühn R. 2009. Entscheidungsverfahren für komplexe Probleme. 204-208.
- Hassler D. 2007. Die Lyme Borreliose. Rationale Diagnostik und Therapie. *Lyme Disease. Rational Medical Diagnostic and Therapy. Z Allg Med* 83:25-38.
- Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K. 1993. [Tick bite and Lyme borreliosis. An epidemiologic study in the Erlangen area]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 141 (11):874-877.
- Herzer P, Fingerle V, Pfister HW, Krause A. 2014. CME Zertifizierte Fortbildung. Lyme-Borreliose. *Internist* 2014 55:789-804:789-804.
- Hofhuis A, Harms M, Bennema S, van den Wijngaard CC, van Pelt W. 2015. Physician reported incidence of early and late Lyme borreliosis. *Parasit Vectors*, 8:161.
- Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, van der Giessen JW, van Pelt W. 2013. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in The Netherlands. *PLoS One*, 8 (5):e64361.
- Hofmann H. 2012. [The variable spectrum of cutaneous Lyme borreliosis. Diagnosis and therapy]. *Hautarzt*, 63 (5):381-389.
- Horstkotte MA, Behnken LJ. 2008. Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose. *Bioscientia* Nr 4/2008.
- Hu LT. 2012. In the clinic. Lyme disease. *Ann Intern Med*, 157 (3):Itc2-2 - itc2-16.

- Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. 2011. Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis*, 2 (3):129-136.
- Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA. 1997. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol*, 133 (1):33-37.
- Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H. 1996. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 155 (4):297-302.
- Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. 1999. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18 (10):697-703.
- Jacobs JJ, Noordhoek GT, Brouwers JM, Wielinga PR, Jacobs JP, Brandenburg AH. 2008. [Small risk of developing Lyme borreliosis following a tick bite on Ameland: research in a general practice]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 152 (37):2022-2026.
- Jenkins A, Hvidsten D, Matussek A, Lindgren PE, Stuen S, Kristiansen BE. 2012. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks from Norway: evaluation of a PCR test targeting the chromosomal *flaB* gene. *Exp Appl Acarol*, 58 (4):431-439.
- Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. 1998a. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol*, 287 (1-2):41-52.
- Kahl O, Gern L, Gray JS, Guy EC, Jongejan F, Kirstein F, Kurtenbach K, Rijpkema SG, Stanek G. 1998b. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks: immunofluorescence assay versus polymerase chain reaction. *Zentralbl Bakteriol*, 287 (3):205-210.
- Kaiser R, Fingerle V, Hofmann H, Krause A. 2011. Aktuelle Aspekte zur Lyme -Borreliose. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*, 46 (7):426-437.
- Ke DS. 2006. [Using "number needed to treat" to interpret treatment effect]. *Acta Neurol Taiwan*, 15 (2):120-126.
- Kistemann T. 2012. Regionale Verbreitung der Lyme-Borreliose. In *Nationalatlas aktuell* (04.2012) 4 [20.04.2012]. Leipzig: Leibniz-Institut für Länderkunde (ifL).
- Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvitina HG, Gorban L. 1996. Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks. *Infection*, 24 (2):187-189.
- Krause A, Fingerle V. 2009. Lyme-Borreliose. *Z Rheumatol*, 68:239-254.
- Lantos PM. 2013. Lyme disease vaccination: are we ready to try again? *Lancet Infect Dis*, 13 (8):643-644.
- Lauterbach K, Lungen M, Schrappe M. 2010. Gesundheitsökonomie, Management und Evidence-based Medicine. *Handbuch für Praxis, Politik und Studium*. Stuttgart, 63-66.
- Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. 2000. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn*, 5 (2):139-150.
- Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J, Iyer R, Bittker S, Cooper D, Holmgren D, Wormser GP. 2012. Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73 (3):243-245.
- Logar M, Ruzic-Sabljic E, Strle F. 2002. Comparison of self-assessment and scutal index for the duration of *Ixodes ricinus* tick attachment. *Wien Klin Wochenschr*, 114 (13-14):489-492.

- Lohr B, Muller I, Mai M, Norris DE, Schoffski O, Hunfeld KP. 2015. Epidemiology and cost of hospital care for Lyme borreliosis in Germany: lessons from a health care utilization database analysis. *Ticks Tick Borne Dis*, 6 (1):56-62.
- Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. 1992. Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med*, 327 (8):534-541.
- Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, Zappe HA, Hassler D, von Knebel Doeberitz M. 1998. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect*, 121 (1):103-108.
- Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Jr., Luger SW. 1991. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med*, 114 (6):490-498.
- Marques A, Brown MR, Fleisher TA. 2009. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol*, 16 (8):1249-1250.
- Matuschka FR, Spielman A. 1993. Risk of infection from and treatment of tick bite. *Lancet*, 342 (8870):529-530.
- Medizinisches Labor Bremen Schwerpunkt Lyme-Borreliose. Zeitgemäße Diagnostik und sinnvolle Therapie. <http://www.mlhb.de/lyme-borreliose.html> [zuletzt aufgerufen am 21.07.2016].
- Michel H, Wilske B, Hettche G, Gottner G, Heimerl C, Reischl U, Schulte-Spechtel U, Fingerle V. 2004. An ospA-polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism-based method for sensitive detection and reliable differentiation of all European *Borrelia burgdorferi* sensu lato species and OspA types. *Med Microbiol Immunol*, 193 (4):219-226.
- Muller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner C, Hlobil H, Hagedorn HJ, Stanek G, Schubert-Unkmeir A, Norris DE, Gensichen J, Hunfeld KP. 2012. Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clin Dev Immunol*, 2012:595427.
- Murray TS, Shapiro ED. 2010. Lyme disease. *Clin Lab Med*, 30 (1):311-328.
- Nadelman RB, Wormser GP. 1998. Lyme borreliosis. *Lancet*, 352 (9127):557-565.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Bittker S, Cooper D, Goldberg N, McKenna D, Wormser GP. 1993. Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study. *Am J Med*, 94 (6):583-588.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Aguero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP. 2001. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*, 345 (2):79-84.
- Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. 2004. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23 (8):603-608.
- Nau R, Christen H-J, Eiffert H. 2009. Lyme-Borreliose - aktueller Kenntnisstand. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (5):72-82.
- Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, Delorey MJ, Shankar MB, Hinckley AF, Mead PS. 2015. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005-2010. *Emerg Infect Dis*, 21 (9):1625-1631.
- Nentwich H-J. 2011. Diagnostik der Lyme-Borreliose - Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ. *Monatsschr Kinderheilkd*, 159:368-372.
- Piesman J, Hojgaard A. 2012. Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis*, 3 (3):193-196.

- Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. 1987. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol*, 25 (3):557-558.
- Poggensee G, Fingerle V, Hunfeld KP, Kraiczy P, Krause A, Matuschka FR, Richter D, Simon MM, Wallich R, Hofman H, Kohn B, Lierz M, Linde A, Schneider T, Straubinger R, Stark K, Suss J, Talaska T, Jansen A. 2008. [Lyme borreliosis: research gaps and research approaches. Results from an interdisciplinary expert meeting at the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51 (11):1329-1339.
- Rahn DW, Malawista SE. 1991. Lyme disease. *West J Med*, 154 (6):706-714.
- Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jurgens D, Horbach I, Fehrenbach FJ. 1996. Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 15 (5):372-377.
- RKI Lyme-Borreliose. RKI-Ratgeber für Ärzte.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_LymeBorreliose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_LymeBorreliose.html). Aktualisierung vom April 2007. Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 22/1999. [zuletzt aufgerufen am 21.07.2016].
- RKI. 2012. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Seroprävalenz der Lyme-Borreliose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 14:113-120.
- RKI. 2015. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Meldepflicht für Lyme-Borreliose in Bayern - eine erste Bilanz. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 8 55-59.
- Robertson JN, Gray JS, Stewart P. 2000. Tick bite and Lyme borreliosis risk at a recreational site in England. *Eur J Epidemiol*, 16 (7):647-652.
- Santino I, Berlutti F, Pantanella F, Sessa R, del Piano M. 2008. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA by PCR in serum of patients with clinical symptoms of Lyme borreliosis. *FEMS Microbiol Lett*, 283 (1):30-35.
- Schawel C, Billing F. 2012. Top 100 Management Tools. Wiesbaden, 92-95.
- Schwartz I, Varde S, Nadelman RB, Wormser GP, Fish D. 1997. Inhibition of efficient polymerase chain reaction amplification of *Borrelia burgdorferi* DNA in blood-fed ticks. *Am J Trop Med Hyg*, 56 (3):339-342.
- Schwartz I, Wormser GP, Schwartz JJ, Cooper D, Weissensee P, Gazumyan A, Zimmermann E, Goldberg NS, Bittker S, Campbell GL, Pavia CS. 1992. Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions. *J Clin Microbiol*, 30 (12):3082-3088.
- Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Jr., Bell GL, Rys PN, Persing DH. 1992. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med*, 327 (25):1769-1773.
- Siebert U. 2003. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz F.W., Badura, B., Busse, R., Leidl, R., Raspe, H., Siegrist J. . *Das Public Health Buch*. München-Jena, 485-502.
- Siegmund-Schultze N. 2007. Infektion nach Zeckenstich: Zweifelhafte Borreliose-Tests. *Dtsch Arztebl*, 104 (26):A1891-A1893.
- Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, Rubin LG, Hilton E, Piesman J. 1997. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis*, 175 (4):996-999.
- Sprong H, Docters van Leeuwen A, Fonville M, Harms M, van Vliet AJ, van Pelt W, Ferreira JA, van den Wijngaard CC. 2013. Sensitivity of a point of care tick-test for the development of Lyme borreliosis. *Parasit Vectors*, 6:338.
- Stanek G, Strle F. 2003. Lyme borreliosis. *Lancet*, 362 (9396):1639-1647.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. 2012. Lyme borreliosis. *Lancet*, 379 (9814):461-473.

- Steere AC, Schoen RT, Taylor E. 1987. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med*, 107 (5):725-731.
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. 1977. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum*, 20 (1):7-17.
- Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmid GP, Johnson E, Malawista SE. 1983. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med*, 308 (13):733-740.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Pachner AR, Rahn DW, Sigal LH, Taylor E, Malawista SE. 1986. Clinical manifestations of Lyme disease. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*, 263 (1-2):201-205.
- Sternbach G, Dibble CL. 1996. Willy Burgdorfer: Lyme disease. *J Emerg Med*, 14 (5):631-634.
- Stricker RB, Winger EE. 2001. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett*, 76 (1):43-48.
- van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, Ramselaar AC, Kramer MD, Dankert J. 1993. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis*, 17 (4):708-717.
- von Baehr V, Doeblis C, Volk HD, von Baehr R. 2012. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open Neurol J*, 6:104-112.
- Vos K, Van Dam AP, Kuiper H, Bruins H, Spanjaard L, Dankert J. 1994. Seroconversion for Lyme borreliosis among Dutch military. *Scand J Infect Dis*, 26 (4):427-434.
- Wallach FR, Forni AL, Hariprasad J, Stoeckle MY, Steinberg CR, Fisher L, Malawista SE, Murray HW. 1993. Circulating *Borrelia burgdorferi* in patients with acute Lyme disease: results of blood cultures and serum DNA analysis. *J Infect Dis*, 168 (6):1541-1543.
- Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. 2010. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 65 (6):1137-1144.
- Wilking H, Stark K. 2014. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks Tick Borne Dis*, 5 (3):219-224.
- Wilske B. 2002. Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol*, 291 Suppl 33:114-119.
- Wilske B, Fingerle V. 2000. [Diagnosis of Lyme borreliosis. How to corroborate suspected borreliosis]. *MMW Fortschr Med*, 142 (15):28-31.
- Wilske B, Fingerle V. 2005. Lyme-Borreliose Diagnostik. *Mikrobiologe*, 15 (6):209-220.
- Wodecka B, Leonska A, Skotarczak B. 2010. A comparative analysis of molecular markers for the detection and identification of *Borrelia spirochaetes* in *Ixodes ricinus*. *J Med Microbiol*, 59 (Pt 3):309-314.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. 2006. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 43 (9):1089-1134.
- Yang J, Liu Z, Guan G, Che R, Niu Q, Li Y, Liu J, Ma M, Ren Q, Liu A, Luo J, Yin H. 2012. Evaluation of molecular methods for detection of *Borrelia burgdorferi* *sensu lato* in ticks. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73 (1):80-83.



## 10 Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Elektronenmikroskopische Darstellung der Spirochäten  
Burgdorfer, W., A. G. Barbour, S. F. Hayes, J. L. Benach, E. Grunwaldt and J. P. Davis (1982). "Lyme disease-a tick-borne spirochetosis?" Science **216**(4552): 1317-1319.
- Abb. 2: Entwicklungsstadien von *I. ricinus*  
Stanek, G., G. P. Wormser, J. Gray and F. Strle (2012). "Lyme borreliosis." Lancet **379**(9814): 461-473.
- Abb. 3: Erythema migrans  
Murray, T. S. and E. D. Shapiro (2010). "Lyme disease." Clin Lab Med **30**(1): 311-328.
- Abb. 4: Neuroborreliose mit peripherer Fazialisparese  
Nau, R., H.-J. Christen and H. Eiffert (2009). "Lyme-Borreliose - aktueller Kenntnisstand." Dtsch Arztebl Int **106**(5): 72-82.
- Abb. 5: Borrelienlymphozytom  
Stanek, G., G. P. Wormser, J. Gray and F. Strle (2012). "Lyme borreliosis." Lancet **379**(9814): 461-473.
- Abb. 6: Lyme-Arthritis des linken Kniegelenks  
Nau, R., H.-J. Christen and H. Eiffert (2009). "Lyme-Borreliose - aktueller Kenntnisstand." Dtsch Arztebl Int **106**(5): 72-82.
- Abb. 7: ACA der rechten Hand  
Kaiser, R., V. Fingerle, H. Hofmann and A. Krause (2011). "Aktuelle Aspekte zur Lyme -Borreliose." Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed **46**(7): 426-437.
- Abb. 8: Entscheidungsbaum unter Sicherheit  
Grünig, R. and R. Kühn (2009). Entscheidungsverfahren für komplexe Probleme: 204-208.
- Abb. 9: Entscheidungsbaum unter Ungewissheit  
Grünig, R. and R. Kühn (2009). Entscheidungsverfahren für komplexe Probleme: 204-208.
- Abb. 10: Erstellter Entscheidungsbaum zur Vorgehensweise nach Zeckenstich

## 10.2 Lebenslauf

### **10.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister, Prof. Dr. med. Michael Freitag

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Stammbach, den 30.12.2017

## 10.4 Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Michael Freitag für die Überlassung dieses Themas sowie die umfassende Betreuung. Vor allem in der Literaturrecherche, der Erstellung der Entscheidungsbaummodelle und Überprüfung der verwendeten Werte hat mir die stete Unterstützung sehr geholfen. Die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und Gespräche haben meine Arbeit sehr vorangebracht.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister für die Übernahme der Betreuung und vor allem für die Unterstützung und Hilfestellung während der Fertigstellung der Dissertation.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern Dr. Karola und Karl Heinz Goller, die mir mein Studium ermöglicht haben und weit darüber hinaus.

Meinem Freund Sven Blauth für seine bedingungslose Unterstützung, dass er in jeder Situation für mich da ist und es schafft, mich immer zu motivieren.

Meiner Schwester Sophia Goller. Ihre schwesterliche Freundschaft bedeutet mir unglaublich viel.

Desweiteren danke ich allen Freunden und Verwandten, die mich auf dem Weg begleitet und unterstützt haben.